



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Maija Radziņa

SMADZEŅU PERFŪZIJA
AKŪTA INSULTA PACIENTIEM AR
ATEROSKLEROTISKĀM IZMAIŅĀM
BRAHIOCEFĀLOS ASINSVADOS

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – diagnostiskā radioloģija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. habil. med., profesore **Gaida Krūmiņa**

Rīga, 2014

ANOTĀCIJA

Promocijas darbs “Smadzeņu perfūzija akūta insulta pacientiem ar aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados” ir veltīts vienai no aktuālākajām mūsdienu problēmām – cerebrāla infarkta diagnostikai akūtā periodā. Cerebrāls išēmisks insults ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē.

Promocijas darbā galvenokārt analizētas aktuālas, līdz šim nepietiekami izpētītas problēmas akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem: asinsvadu izmaiņu – aterosklerozes un kolaterālās asinsapgādes ietekme uz smadzeņu perfūziju, kā arī CT perfūzijas parametru mērījumu robežvērtības atgriezeniska un neatgriezeniska išēmiska bojājuma diferencēšanā un pētīta multimodālas CT metodoloģijas loma akūta insulta kopējā diagnostiskā algoritmā un ārstēšanas taktikas izvēlē, izmantojot agrīnus radioloģiskus parametrus.

Kamēr natīvā CT izmeklējumā ir normāla atradne, CT perfūzijas kvantitatīvie mērījumi agrīni parāda specifiskas išēmiskas izmaiņas galvas smadzeņu audos cerebrāla infarkta gadījumā.

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

Pētāmo multimodālā CT protokola dati analizēti 297 pacientiem ar akūtu neiroloģisku deficītu 9 stundas kopš simptomu sākuma.

CT perfūzijas kvantitatīvie mērījumi atklāja, ka būtiskākie parametri atgriezeniska perfūzijas deficīta noteikšanā ir: cerebrālā asins tilpuma un cerebrālās asins plūsmas nesakritībai pie pagarināta vidējā tranzīta laika *penumbra* zonā. Neatgriezenisku bojājumu raksturo cerebrālā asins tilpuma un plūsmas un vidējā tranzīta laika sakritība nekrozes jeb *core* zonā. Papildus diagnostiska vērtība atgriezeniska un neatgriezeniska bojājuma definēšanā ir relatīvām robežvērtībām.

CT perfūzijas ASPECTS skala ir izmantojama kā potenciāli labvēlīga klīniskā iznākuma marķieris, kas ticami korelē ar neiroloģiskā (NIHSS skalas) un funkcionālā deficīta (mRS skalas) vērtībām.

Mūsu pētījuma rezultāti liecina, ka izmantojot multimodālu CT attēldiagnostiku, bezkontrasta datortomogrāfiju, datortomogrāfijas angiogrāfiju un datortomogrāfijas perfūziju, bija iespējams agrīni diferencēt akūta cerebrāla insulta dažādus galvas smadzeņu išēmisku bojājumu veidus, noteikt perfūzijas izmaiņu saistību ar aterosklerotiskām pārmaiņām ekstrakraniālos asinsvados, oklūzijas vietu un kolaterālo asinsapgādi un novērtēt vizuālās diagnostikas iespējas paredzēt potenciālo klīnisko iznākumu.

SUMMARY

The doctoral thesis “Brain perfusion in acute stroke patients with atherosclerotic changes in brachiocephalic blood vessels” is devoted to one of the most topical issues today - the diagnosis of cerebral infarction in acute period. Acute stroke is one of the major sources of mortality, dementia and disability in the world.

The thesis show mainly analysis of the three current incompletely researched problems in early acute stroke patients: changes in blood vessels - atherosclerosis and collateral blood supply effect on brain perfusion patterns, as well as computed tomography (CT) perfusion threshold values in differentiation of reversible and irreversible ischemic lesions and analysis of multimodal CT methodology role in acute stroke diagnostic management and treatment selection, by using early radiological parameters.

While non-enhanced CT images show normal finding - quantitative CT perfusion measurements show early specific ischemic changes in the brain tissue at the time of acute stroke.

The aim was to characterize brain perfusion in acute ischemic stroke patients with and without atherosclerotic changes in brachiocephalic blood vessels using multimodal CT imaging method, and to determine its role in the overall diagnostic algorithm and treatment decisions.

Investigational multimodal CT protocol data were analyzed in 297 patients with acute neurological deficit within 9 hours from symptom onset.

Quantitative CT perfusion measurements revealed that the main parameters determining the reversible perfusion deficit are: cerebral blood volume and cerebral blood flow mismatch in combination with prolonged blood mean transit time at *penumbra* area. Irreversible lesion is defined by cerebral blood volume, cerebral blood flow and mean transit time congruency in necrosis or *core* area. Relative perfusion parameter values have additional diagnostic value for definition between reversible and irreversible lesions.

CT perfusion ASPECTS scale is used as a potential marker for a favorable clinical outcome, which is significantly correlated with neurological (NIHSS scale), and functional deficit (mRS scale) values.

Our results indicate that the use of multimodal CT imaging, non-contrast CT, CT angiography and CT perfusion, makes possible to differentiate between brain ischemic lesions in early acute cerebral stroke, to determine perfusion changes due to atherosclerotic changes in blood vessels, occlusion site and presence of collateral blood flow, and to assess diagnostic capabilities in early prognosis of potential clinical outcome.

SATURS

APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS	10
1. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE, NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME:	13
2. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES	14
2.1. Darba mērķis.....	14
2.2. Darba uzdevumi	14
2.3. Darba hipotēzes	14
3. LITERATŪRAS APSKATS	15
3.1. Cerebrāls infarkts	15
3.2. Cerebrāla infarkta apakštipi un to klasifikācija	15
3.3. Akūta išēmiska insulta riska faktori	17
3.4. Ateroskleroze	19
3.4.1. Aterosklerozes izmaiņas ekstrakraniālos asinsvados	19
3.4.2. Intrakraniālo asinsvadu izmaiņas akūta insulta gadījumā	23
3.5. Kolaterāles	24
3.6. Smadzeņu asinsapgāde un perfūzija	25
3.6.1. Smadzeņu asinsapgādes regulācija	25
3.6.2. Smadzeņu asinsapgādes noteikšanas metodes	27
3.6.3. Smadzeņu perfūzija akūta išēmiska insulta gadījumā	28
3.6.4. Smadzeņu perfūzijas parametri išēmijas situācijā	29
3.6.5. Išēmijas <i>penumbra</i> un <i>core</i> zonas	29
3.7. Akūta insulta radioloģiskā diagnostika	32
3.7.1. Mūsdienu radioloģiskās perfūzijas diagnostikas metodes	32
3.7.2. Perfūzijas izmeklējuma loma akūta insulta pacientu diagnostikā	35
3.7.3. Multimodāls CT izmeklējuma protokols	38
3.7.4. CT perfūzijas aprēķinu metodes	39
3.7.5. CT perfūzijas riski	40
3.7.6. CT perfūzijas atrades interpretācija cerebrāla infarkta gadījumā	42
3.7.7. Topogrāfiska CT attēlu izvērtēšana, insulta apjoma noteikšana	44
3.8. Neiroloģiskā un fizioloģiskā stāvokļa izvērtēšana.....	46
3.8.1. Nacionālā Veselības Institūta Insulta skala (NIHSS)	46
3.8.2. Modificētā Rankina skala (mRS).....	48
3.9. Akūta insulta ārstēšanas metodes	48
3.9.1. Intravenoza trombolīze	50
3.9.2. Intraarteriāla trombolīze	51
3.9.3. Mehāniska trombektomija	51
4. MATERIĀLI UN METODES	57
4.1. Pacientu atlase	57
4.1.1. Iekļaušanas kritēriji pētījumā.....	57
4.1.2. Izslēgšanas kritēriji no pētījuma	58
4.1.3. Pētījuma un kontroles grupa	61
4.2. Cerebrāla išēmiska insulta apakštips	63

4.3.	Multimodāls CT protokols.....	64
4.4.	Radioloģisko datu pēcapstrāde	68
4.4.1.	CT angiogrāfija	68
4.4.2.	CT perfūzijas analīze	70
4.4.3.	Insulta apjoma izvērtēšana CT	73
4.4.4.	Kontroles radioloģiskie izmeklējumi	74
4.5.	Datu statistiskā analīze	75
5.	REZULTĀTI UN TO ANALĪZE	77
5.1.	Ateroskleroze.....	77
5.1.1.	Ekstrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas.....	78
5.1.2.	Intrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas	79
5.1.3.	Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija.....	79
5.2.	Kolaterālā smadzeņu asinsapgāde	83
5.3.	Perfūzijas defekta veidi un pakāpes.....	84
5.4.	Perfūzijas defekta plašums un lokalizācija	86
5.5.	CT perfūzijas parametru kvantitatīvi mērījumi	89
5.5.1.	Absolūtās perfūzijas parametru vērtības.....	90
5.5.2.	Perfūzijas parametru relatīvās mērījumu vērtības.....	92
5.6.	Ārstēšanas veidi	96
5.7.	CT perfūzijas atrades saistība ar klīnisko stāvokli un iznākumu akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem	100
5.8.	Multimodāla protokola jutība, specifiskums un precizitāte akūta išēmiska insulta diagnostikā	107
5.9.	CT perfūzijas interpretācijas sakritība	109
6.	DISKUSIJA	110
6.1.	Ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas	111
6.2.	Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija.....	111
6.3.	Kolaterāles	113
6.4.	Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, lokalizācija un plašums	116
6.5.	CT perfūzijas kvantitatīvie mērījumi un robežvērtības	118
6.6.	CT perfūzijas atrades saistība ar klīnisko stāvokli un iznākumu akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem	122
6.7.	Ārstēšana	124
6.8.	Multimodāls protokols.....	127
6.9.	CT perfūzijas interpretācijas sakritība	131
6.10.	Pētījuma ierobežojumi	132
6.11.	Rekomendācijas	134
	SECINĀJUMI.....	135
	PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	136
	PATEICĪBAS.....	140
	IZMANTOTĀ LITERATŪRA	141
	PIELIKUMI	157

APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI

AB	–	<i>a. basilaris</i> (bazilārā artērija)
ACA	–	<i>a. cerebri anterior</i> (priekšējā smadzeņu artērija)
ACC	–	<i>a. carotis communis</i> (kopējā miega artērija)
ACI	–	<i>a. carotis interna</i> (iekšējā miega artērija)
ACM	–	<i>a. cerebri media</i> (vidējā smadzeņu artērija)
ACP	–	<i>a. cerebri posterior</i> (mugurējā smadzeņu artērija)
AHA	–	Amerikas Sirds Asociācija (angliski: <i>American Heart Association</i>)
ASA	–	Amerikas Insulta Asociācija (angliski: <i>American Stroke Association</i>)
ASPECTS	–	Alberta Insulta programma agrīnu CT izmaiņu kvantitatīvai raksturošanai (angl.: <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>)
AV	–	<i>a. vertebralis</i> (mugurkaula artērija)
CBF	–	cerebrālā asins plūsma (angliski: <i>cerebral blood flow</i>)
CBFr	–	relatīvā cerebrālā asins plūsma (angliski: <i>cerebral blood flow</i>), salīdzinot ar veseliem audiem pretējā puslodē
CBV	–	cerebrālais asins tilpums (angliski: <i>cerebral blood volume</i>)
CBVr	–	relatīvais cerebrālais asins tilpums(angliski: <i>cerebral blood volume</i>), salīdzinot ar veseliem audiem pretējā puslodē
CI	–	cerebrāls išēmisks insults jeb cerebrāls infarkts
Core	–	„serde” - neatgriezeniskas cerebrālas išēmijas, nekrozes zona
CO ₂	–	ogļskābā gāze
CPS	–	cerebrālais perfūzijas spiediens
CTA	–	datortomogrāfijas angiogrāfija (angliski: <i>computed tomography angiography</i>)
CTP	–	datortomogrāfijas perfūzija (<i>computed tomography perfusion</i>)
CT	–	datortomogrāfija (angliski: <i>computed tomography</i>)
CVS	–	cerebrovaskulārais spiediens
DSA	–	digitālā subtrakcijas angiogrāfija
ECST	–	Eiropas miega artērijas ķirurģijas pētījums (angliski: <i>European Carotid Surgery Trial</i>)
EFNS	–	Eiropas Neirologu Biedrību Federācija (angliski: <i>European Federation of Neurological Societies Eiropas</i>)
ESO	–	Eiropas Insulta Organizācija (angliski: <i>European Stroke Organization</i>)
MIP	–	maksimālās intensitātes projekcija
MR	–	magnētiskā rezonanse

MRA	–	magnētiskās rezonanses angiogrāfija
MRP	–	magnētiskās rezonanses perfūzija
mRS	–	modificētā Rankina skala
MTT	–	vidējais tranzīta laiks (angliski: <i>mean transit time</i>)
MTTr	–	relatīvais vidējais tranzīta laiks (angliski: <i>mean transit time</i>), salīdzinot ar veseliem audiem pretējā puslodē
NASCET	–	Ziemeļamerikas Simptomātiskas Miega artērijas endarterektomijas pētījums (angliski: <i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>)
NCT	–	bezkontrasta datortomogrāfijas jeb natīvs izmeklējums galvas smadzenēm
NIHSS	–	Nacionālā Veselības Institūta Insulta skala (angliski: <i>National institutes of Health Stroke Score</i>)
3D	–	trīsdimensiju
<i>Penumbra</i>	–	latīniski „pusēna” - potenciāli atgriezeniska cerebrāla išēmija, riska audi
PET	–	pozitronu emisijas tomogrāfija
RSNA	–	Ziemeļamerikas Radiologu biedrība (angliski: <i>Radiological Society of North America</i>)
SPECT	–	vienfotona emisijas datortomogrāfija (angliski: <i>single photon emission computed tomography</i>)
SPKC	–	Slimību profilakses un kontroles centrs
TIL	–	tranzitora išēmiska lēkme
TOAST	–	Akūta insulta ārstēšanas pētījums (angliski: <i>Trial of Org 10172 In Acute Stroke Treatment</i>)
tPA	–	plazminogēna aktivators
US	–	ultrasonoskopija
VBB	–	vertebrobazilārais jeb mugurējais apasiņošanas baseins

IEVADS

Cerebrāls infarkts (CI) ir viens no galvenajiem mirstības, demences un invaliditātes cēloņiem pasaulē [AHA Heart Disease and Stroke Statistics, 2012]. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem kardiovaskulāro slimību grupā katru gadu ar akūtu insultu pasaulē saslimst 15 milj. cilvēku [Kim et al., 2011]. Eiropā saslimstības biežums ar akūtu cerebrālu infarktu ir 1,1 miljons iedzīvotāju gadā un svārstās no 100-200 uz 100 000 iedzīvotājiem ekonomiski augsti attīstītās valstīs un pat līdz 380-600 uz 100 000 iedzīvotājiem Austrumeiropas valstīs [European Registers of Stroke, 2009]. Cerebrāla infarkta incidence Latvijā, ņemot vērā tikai hospitalizēto pacientu skaitu, 2004. gadā bija 284/100000 iedzīvotāju, kas, salīdzinot ar Eiropas valstīm, ir augsts rādītājs [Miglane et al., 2004; Sarti et al., 2000, Mackay et al., 2004]. Pēc Nacionālās veselības dienesta datiem 2011. gadā Latvijā mirstība no insulta sastāda 116/100 000 cilvēku [SPKC dati, 2011].

Invaliditāte pēc pārciesta insulta ir daudz būtiskāka problēma, nekā mirstība, jo veido nozīmīgas papildus izmaksas veselības un sociālās aprūpes budžetos un bieži vien izolē pacientu no sabiedrības [Feigin et al., 2009; Carlo et al., 2009]. Trešā daļa līdz 50% no insulta pacientiem tiek izrakstīti no stacionāra ar dažādas pakāpes fizisku un kognitīvu invaliditāti [Couillard et al., 2009, Leys et al., 2005, Young et al., 2007]

Akūta insulta saslimstības, mirstības un invaliditātes rādītāji turpina saglabāties neapmierinoši, lai gan ir daudz nozīmīgu sasniegumu insulta ārstēšanā un profilakses jautājumos. Kā viens no iespējamajiem šīs problēmas risinājumiem tiek rekomendēts veicināt atbilstošu un savlaicīgu pieeju pacientu ārstēšanai [National Stroke Foundation guidelines, 2010].

No visiem insultiem 87% veido išēmiski insulti, kas ietver cerebrālu infarktu (CI) un tranzistoru išēmisku lēkmi (TIL), 10% - intracerebrālas hemorāģijas, bet 3% - subarahnoidālas hemorāģijas [AHA Heart Disease and Stroke statistics, 2010].

Išēmisku smadzeņu asinsrites traucējumu attīstības pamatā svarīga loma ir brahiocefālo un intrakraniālo artēriju aterosklerozei/aterotrombozei. Šo stāvokļu diagnostikā vispāratzīta loma ir tādām konvencionālās radioloģijas metodēm kā ultrasonoskopijas doplerogrāfija (US), datortomogrāfija (CT), datortomogrāfijas angiogrāfija (CTA), magnētiskā rezonanse (MR) un magnētiskās rezonanses angiogrāfija (MRA) [del Zoppo et al., 2009]."

Jaunākie smadzeņu hemodinamikas pētījumi akūta insulta pacientiem ir vērsti uz arteriālās apasiņošanas teritoriju lomas izpēti smadzeņu vielas perfūzijā [van Laar et al., 2008]. Pašreiz pieejamās jaunās diagnostiskās radioloģijas tehnoloģijas paver iespēju noteikt smadzeņu perfūzijas deficīta teritorijas un raksturu [Jauch et al., 2013]. CT perfūzija un MR perfūzija ir principiāli jauna tipa funkcionālie radioloģiski izmeklējumi, kurus pievienojot līdz šim esošiem izmeklēšanas protokoliem, ir papildus iegūstama vērtīga hemodinamiska informācija [Mullins et al., 2006]. Izmeklējumi ir minimāli invazīvi, sniedz teorētiski un klīniski nozīmīgus datus par smadzeņu audu vaskularizāciju, perfūziju un funkciju.

CTP dati ir pietiekami labi samērojami ar MR izmeklējuma atradi išēmijas *penumbra* („pusēnas”) un t.s. infarkta *core* („serdes”) jeb nekrozes zonas noteikšanā, turklāt tā ir ātrāka un pieejamāka kā MR [Leiva-Salinas et al., 2011].

Ja akūts insults tiek diagnosticēts agrīni 3 līdz 4,5 stundu laikā un, izmantojot multimodālas CT un MR metodes, konstatē dzīvotspējīgu smadzeņu audu zonu, paveras iespēja selektīvai diferencētai ārstēšanas taktikai: piemērotos gadījumos realizēt aktīvu patoģenētisku terapiju – intravenozu vai intraarteriālu trombolīzi vai trombektomiju [Martin-Schild et al., 2009; Yu et al., 2009]. Pieņem, ka smadzeņu daļas ar adekvātu perfūziju ir relatīvi pasargātas no išēmijas un infarkta, savukārt daļās ar traucētu cerebrālo hemodinamiku un nepietiekamu kolaterālo asinsapgādi ir augstāks išēmijas un infarkta risks [Caplan et al., 2006]. Kolaterālās asinsapgādes nepietiekamība var radīt kritisku samazinājumu cerebrālā asins plūsmā un neatgriezenisku audu bojājumu (angliski: *core* zona). Smadzeņu daļas ap nekrozes zonu, kuras ir potenciāli dzīvotspējīgas, sauc par išēmisko robežzonu jeb angliski *penumbra*. Ar funkcionālām radioloģijas metodēm, kā CT perfūzija, izmantojot papildus mērījumus, ir iespējams izvērtēt minēto smadzeņu zonu stāvokli un kolaterālo plūsmu [van Laar et al., 2008]. Tas var palīdzēt paredzēt slimības iznākumu un sniegt nepieciešamo informāciju, lai izvērtētu ārstēšanas paredzamo labumu pret saistīto risku. [Leiva-Salinas et al., 2011].

Cerebrāla infarkta izpētes dati par akūta išēmiska insulta CT izmeklēšanas taktiku, algoritmu un smadzeņu hemodinamisko rādītāju izvērtējumu perfūzijā ir variabli un salīdzinoši grūti savstarpēji salīdzināmi [Mullins et al., 2006; Kim et al., 2011; Kidwell et al., 2013; Broderick et al., 2013]. Līdz šim pacienti ar aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados un daļēji kompensētu smadzeņu perfūziju akūta insulta gadījumā [Rothwell et al., 2008] nav plaši aprakstīti. Klīniskajā praksē šie aspekti apgrūtina ārstēšanas taktikas izvēli un prasa papildus pētījumus par

attēldiagnostikas iespējām agrīni un ticami prognozēt potenciālo iznākumu [Jauch *et al.*, 2013].

Šajā pētījumā galvenokārt analizēti trīs aspekti: asinsvadu sienīgas izmaiņu – aterosklerozes un kolaterālās asinsapgādes ietekme uz smadzeņu perfūziju akūta cerebrāla išēmiska insulta pacientiem, kā arī CT perfūzijas mērījumu vērtības atgriezeniska un neatgriezeniska išēmiska bojājuma diferencēšanai. Lai to realizētu tika analizēti visu izmeklējuma veidu attēli integrēti, izmantojot multimodālu CT izmeklēšanas metodi. Tika pētīta šīs metodoloģijas loma akūta insulta kopējā diagnostiskā algoritmā un ārstēšanas taktikas izvēlē, kā arī modelēta iespēja agrīni paredzēt potenciālo klīnisko iznākumu, izmantojot agrīnus radioloģiskus parametrus.

1. PĒTĪJUMA AKTUALITĀTE, NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME

1. Pirmo reizi Latvijā veikts pētījums par multimodāla CT izmeklējuma protokola iespējām akūta išēmiska insulta pacientu diagnostikā, kombinējot bezkontrasta CT galvas smadzenēm, CT angiogrāfiju un CT perfūziju.
2. Klīniskā praksē aprobēta multimodāla CT protokola metodoloģija. Izstrādāti ieteikumi izmeklējumu veikšanai, kas atvieglotu agrīna akūta insulta diagnostiku ikdienas praksē.
3. Pētījuma rezultātā iegūti jauni dati par CT perfūzijas iespējām savstarpēji atšķirt atgriezeniski un neatgriezeniski izmainītos smadzeņu audus. Noteikti būtiskāko mērījumu robežvērtības, kas izmantojamas kā marķieri klīniskā iznākuma prognozēšanai.
4. Šajā pētījumā iegūti jauni dati par asinsvadu aterosklerozes faktora saistību ar asinsvada oklūzijas lokalizāciju, kolaterālo asinsapgādi galvas smadzenēs, išēmiskā bojājuma pakāpi, plašumu un iznākumu.
5. Pētījuma ievaros izstrādātais protokols smadzeņu perfūzijas izvērtēšanai akūta insulta gadījumā paver iespēju uzlabot radioloģiskās diagnostiskas precizitāti un sekmē iespēju izvēlēties piemērotāko ārstēšanas veidu, tādējādi uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti.

2. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

2.1. Darba mērķis

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

2.2. Darba uzdevumi

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

2.3. Darba hipotēzes

1. Išēmiska insulta gadījumā nekrozes zonas un riska audu zonas plašums ir atšķirīgs pacientiem ar un bez aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados; potenciālās nekrozes zonas lielums korelē ar brahiocefālo asinsvadu stenozes pakāpi un oklūzijas lokalizāciju.

2. Izteiktāks funkcionējošu kolaterāļu tīkls ir sastopams pacientiem ar hroniskiem smadzeņu asinsrites traucējumiem brahiocefālo asinsvadu aterosklerotisku izmaiņu rezultātā, un pastāv pastiprināta reperfūzija caur pastāvošajām kolaterālēm, kas korelē ar labvēlīgāku klīnisko iznākumu.

3. LITERATŪRAS APSKATS

3.1. Cerebrāls infarkts

Saskaņā ar Eiropas Insulta Organizācijas definīciju cerebrāls infarkts jeb akūts išēmisks insults ir asinsvada lokālas oklūzijas sekas, kuru rezultātā tiek pārtraukta skābekļa un glikozes piegāde smadzeņu audiem, kas savukārt izraisa metabolisko procesu redukciju attiecīgā asinsvada apasiņošanas teritorijā [*Eiropas Insulta Organizācijas vadlīnijas*, 2008].

3.2. Cerebrāla infarkta apakštipi un to klasifikācija

Akūta išēmiska insulta klasifikācija ir svarīga gan klīniskos pētījumos, gan ikdienas praksē. Pašreiz izmanto 2 galvenās pieejas insulta etioloģiskai klasifikācijai: kauzatīvā un fenotipiskā.

Atkarībā no insulta attīstības **patoģenētiskā mehānisma** cerebrālam infarktam izšķir veidus - aterotrombotisks, kardioembolisks un vispārējās hemodinamikas traucējumu radīts, kam ir svarīga loma klīniskajā praksē, no tā ir atkarīga slimības prognoze, iznākums un terapijas taktika. Ne vienmēr infarkta apakštipu var klīniski precīzi definēt, tāpēc šobrīd cerebrāla infarkta apakštipu noteikšanai biežāk izmanto TOAST kritēriju skalas (angliski, *Trial Of Org 10172 In Acute Stroke Treatment*) kritērijus [Adams et al., 1993]. Tehnoloģiju attīstība ir sekmējusi arī jaunāku klasifikācijas kauzatīvu sistēmu rašanos (CCS jeb causative classification system), kas precīzē iepriekšējo sistēmu. Tāpat klīniskā praksē un pētījumos izmanto arī ASCOD jeb Aterosklerozes, sīko asinsvadu slimību, kardiālu iemeslu, citu iemeslu, disekcijas (angliski: *Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause, Dissection* fenotipisko klasifikāciju) [Marnane et al., 2010].

Saskaņā ar izstrādāto TOAST kritēriju skalu iedala 5 CI **apakštipus**: 1) aterotrombotisks CI saistībā ar lielo asinsvadu slimību, 2) kardioembolisks CI 3) CI saistībā ar sīko asinsvadu oklūziju (lakunārs), 4) CI saistībā ar citu patoloģiju un 5) neprecizētās ģenēzes CI. Pie neprecizētas etioloģijas CI grupas pieder visi insulti ar diviem vai vairākiem iespējamajiem CI iemesliem, negatīviem vai nepilnīgiem izmeklējumu rezultātiem.

TOAST kritēriju pamatā ir klīniskā aina un izmeklējumu rezultāti (CT/MR, ehokardiogrāfijas un laboratoro analīžu rezultāti u.c.), kas apkopoti tabulā (3.1. tabula).

TOAST kritēriji cerebrālam infarktā (adaptēta no *Adams et al.* 1993)

Kritēriji	Cerebrāla infarkta apakštīps			
	Aterotrombotisks jeb lielo asinsvadu	Kardioembolisks	Lakunārs jeb sīko asinsvadu	Cita etioloģija
Klīniskie kritēriji				
Kortikāla vai cerebellāra disfunkcija	Ir	Ir	Nav	+/-
Lakunārs sindroms	Nav	Nav	Ir	+/_
Radioloģiskie kritēriji				
Kortikāls, cerebellārs, stumbra vai subkortikāls infarkts > 1,5 cm	Ir	Ir	Nav	+/-
subkortikāls vai stumbra infarkts < 1,5 cm	Nav	Nav	+/_	+/_
Testu rezultāti				
Ekstrakraniālo miega artēriju stenoze >50%	Ir	Nav	Nav	Nav
Kardioembolijas avots	Nav	Ir	Nav	Nav
Laboratoro analīžu izmaiņas	Nav	Nav	Nav	Ir

Aterotrombotiskie un kardioemboliskie insulti ir biežāk sastopamie cerebrāla infarkta apakštīpi, kuri kopā veido apmēram 87% no visiem insultiem [*AHA Heart Disease and Stroke statistics*, 2010]. Trombu avots parasti ir aterosklerotiski bojāts asinsvads. Aterosklerotiskai pangai plīstot, subendoteliālais kolagēns nonāk asins plūsmā [*Kumar et al.*, 1992]. Asinīs cirkulējošie trombocīti pēc kontakta ar kolagēnu tiek aktivēti, šāda aktivēta trombocītu virsma katalizē virkni koagulācijas reakciju, kā rezultātā veidojas trombi [*Wu et al.*, 1994]. Embolisko insultu gadījumā biežākais embolu avots ir sirds, tādā gadījumā runā par kardioemboliju. Viens no būtiskajiem emboliju noteicošiem faktoriem ir ātriju fibrilācija. Cits embolu avots var būt iekšējā miega artērija - emboli var atrauties no ateromas, kura sašaurina miega artēriju, radot arterioarteriālu emboliju. Tāpēc uzskata, ka daļa no emboliskiem CI ir arteriālas aterotrombozes rezultāts. Līdz ar to tromboze bieži vien ir etioloģiski dažādu CI infarkta veidu kopēja izpausme [*Rothrock et al.*, 1994]. Emboli

visbiežāk nosprosto vidējo smadzeņu artēriju vai tās zarus (80%), daudz retāk - mugurējo smadzeņu (10%) un vertebrālo (10%) artēriju [Kistler JP. *et al.*, 1995].

Hemodinamiskā cerebrālā infarkta galvenais iemesls ir sistēmiskā asinsspiediena izteikta samazināšanās ar sekojošu samazinātu smadzeņu perfūzijas spiedienu, iemesls ir sirds aritmija vai mazspēja miokarda infarkta gadījumā. Arī šoks un hipovolēmija samazina smadzeņu perfūzijas spiedienu. Vispārēja išēmija vislielākos bojājumus rada reģionos starp lielākajiem smadzeņu un smadzenīšu artēriju baseiniem, kurus sauc par „robežbaseinu infarktiem” [Adams *et al.*, 1993].

3.3. Akūta išēmiska insulta riska faktori

Šodien ar akūtu išēmisku insultu tiek saistīti daudzi riska faktori. Visbiežāk cerebrāla infarkta riska faktoros klasificē kā modificējamus un nemodificējamus.

Indivīda vecums, dzimums un rase, tiek uzskatīti par nemodificējamiem riska faktoriem. Divām trešdaļām pacientu insults attīstās pēc 65 gadu vecuma, kā arī mirstība tieši korelē ar pacienta vecumu. Aterotrombotiskie insulti biežāk sastopami pacientiem vecuma grupā no 45 līdz 70 gadiem, bet kardioemboliskie – pacientiem virs 70 gadu vecuma. Vīriešiem insulta risks ir pārliecinoši augstāks nekā sievietēm. Vīriešiem ir lielāka predispozīcija aterotrombotiskajam insulta apakštipam, salīdzinot ar sieviešu grupu (66,2%), turpretī vīriešiem ir nedaudz zemāks kardioembolisku CI risks (49,9%) [Grau *et al.*, 2001].

Cukura diabēts (CD) ir pierādīts modificējams insulta riska faktors. Prospektīvajos pētījumos ir noteikts, ka, atkarībā no populācijas tipa, pacientiem ar cukura diabētu insulta risks ir no 1,5 līdz pat 3 reizēm lielāks [Kuller *et al.*, 1995]. Apmēram 75% līdz 90% insulta pacientu ir ar 2. tipa cukura diabētu. Ir pierādīta cukura diabēta (tāpat kā arteriālas hipertensijas) loma aterosklerotiskās mikroangiopātijas un makroangiopātijas attīstībā [Bogousslavsky *et al.*, 1985; Jasaka *et al.*, 1993]. Pētījumos tāpat ir pierādīts, ka pacientiem ar cukura diabētu un CI ir augstāki mirstības rādītāji, ilgāks atveseļošanās periods un smagāka nespējas pakāpe pēc cerebrovaskulāra notikuma [Pulsinelli *et al.*, 1983; Oppenheimer *et al.*, 1985].

Aortas ateroma, lielāka par 4 mm diametrā, ir neatkarīgs pirmreizēja un atkārtota infarkta riska faktors [Amarenco *et al.*, 1994]. Insulta risks palielinās proporcionāli pangu skaitam miega artērijās kombinācijā ar citiem kardiovaskulāriem riska faktoriem [Hollander *et al.*, 2002].

Arteriālā hipertensija (AH) savukārt ir viens no galvenajiem klasiskajiem un labi izpētītiem modificējamiem insulta riska faktoriem. Ir pierādīta arteriālās hipertensijas loma gan aterosklerotiskās makroangiopātijas, gan mikroangiopātijas attīstībā [Dufouil *et al.*, 2001]. Arteriālai hipertensijai kā riska faktoram, ir svarīga loma visu cerebrāla infarkta apakštipu patoģenēzē. 60% no visiem akūta insulta pacientiem anamnēzē ir arteriāla hipertensija [Bornstein *et al.*, 1996]. Veicot pētījumu CI pacientiem Latvijā, izrādījās, ka arteriālā hipertensija ir visbiežāk sastopamais riska faktors gan pirmreizējam, gan atkārtotam CI, bez būtiskas atšķirības starp apakštipu grupām kopumā [Miglane *et al.*, 2004].

Ātriju fibrilācija (ĀF) ir pierādīts un neatkarīgs CI riska faktors. Viens no sešiem insultiem notiek pacientiem ar ĀF. Ātriju fibrilācija ir noteikta kā riska faktors ne tikai kardioemboliskam insulta apakštipam, bet arī kombinācijā ar koronāro sirds slimību un pacienta vecumu. ĀF ir svarīga loma arī aterotrombotiska CI attīstībā [Hart *et al.*, 2004]. Veicot retrospektīvo pētījumu Latvijas populācijai, tika noskaidrots, ka ĀF ir vadošais kardioembolisko insultu riska faktors, un to novēro 28,4% pirmreizēja un 35,3% atkārtota cerebrāla infarkta pacientu grupās [Miglane *et al.*, 2004].

Lai gan insulta riska faktoriem veltīti plaši pētījumi, un šodien turpinās jau pētīto un pierādīto riska faktoru analīze, tomēr insultu incidencei nav tendences mazināties, tādēļ arvien vairāk uzmanība tiek pievērsta jauniem ģenētiskiem un bioķīmiskiem riska faktoriem. Tas dod pamatu uzskatīt, ka vēl nav identificēti visi būtiskākie insulta riska faktori un līdz ar to, nav izsmeltas jaunu, alternatīvu, efektīgāku profilakses vai ārstēšanas metožu izstrādes iespējas.

Būtiski atzīmēt, ka 7-40% pacientu ar cerebrālu infarktu anamnēzē ir pārciesta tranzitora išēmiska lēkme - akūta epizode ar pēkšņu neiroloģisku simptomātiku sakarā ar fokālu galvas smadzeņu, muguras smadzeņu vai tīklenes išēmiju bez infarkta attīstības [Latchaw *et al.*, 2009]. Cerebrāla infarkta attīstības risks pirmajās 48h pēc TIL sasniedz 10%. Tā kā TIL izraisītā neiroloģiskā deficīta izpausmes ir līdzīgas CI, tad no diagnostikas viedokļa tos izmeklē pēc vienāda protokola līdz simptomu regresijai. Infarkta attīstību var pierādīt vai noliegt ar klīniski-radioloģisku diagnostiku dinamikā [Latchaw *et al.*, 2009]. CT un MR izmeklējumus rekomendē veikt pirmajās 24 stundās, priekšroka TIL gadījumos dodama MR izmeklējumam (1. klases, B pierādījumu līmenis) [EFNS guidelines, 2011].

3.4. Ateroskleroze

Saskaņā ar klasisko medicīnisko enciklopēdiju definīciju ateroskleroze ir pangas veidošanās asinsvadu lūmenā; tā ir progresīva slimība, kas skar gan iekšējo endotēlija slāni (latīniski: *intima*), gan elastīgo membrānu (latīniski: *media*). Kā predisponējošie un/vai izraisošie faktori tiek minēti novecošanās, augsts arteriālais asinsspiediens un dažādas citas slimības bieži, piem., cukura diabēts (CD).

Pangas satur taukus, holesterīnu, kalciju, fibrīnu, asinsreces vielas u.c. Palielinoties iekšējam artērijas slānim, asinsvada lūmens sašaurinās un asins plūsma un skābekļa piegāde samazinās. Ja panga plīst, attīstās piesienas trombs, vai no tās atraujas sīks embols – tas var sekmēt distālu trombozi/emboliju attiecīgā cirkulācijas baseina asinsvados [Allan et al., 1993].

3.4.1. Aterosklerozes izmaiņas ekstrakraniālos asinsvados

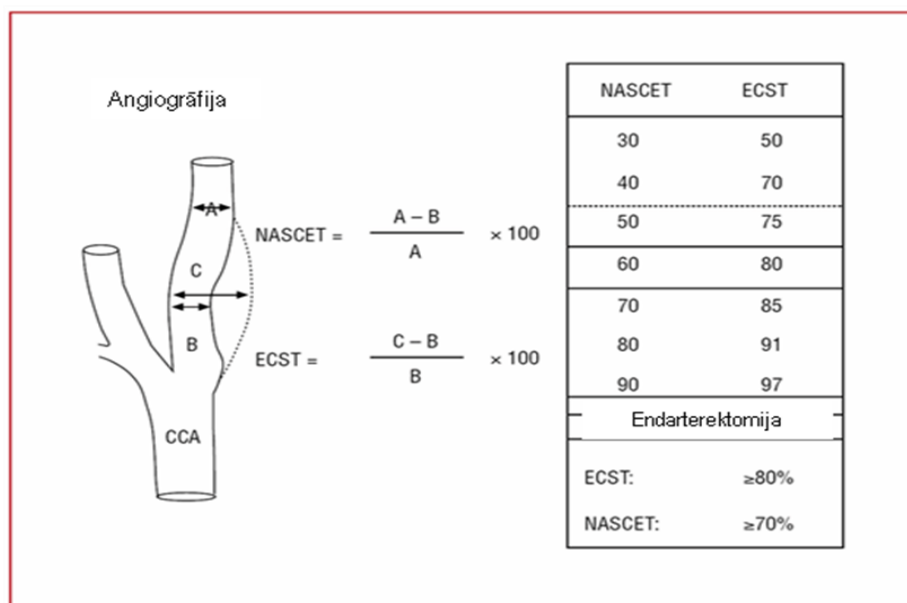
Aterosklerozes pakāpes novērtēšana visbiežāk tiek veikta miega artērijas dalīšanās vietā vai iekšējās miega artērijas sākumdaļā, kvantitatīvi nosakot gan *intima media* slāņa biezumu, gan vērtējot pangas un stenozes. Šobrīd pasaulē kā viena no standarta metodēm tiek pielietota NASCET (Ziemeļamerikas Simptomātiskas miega artērijas Endarterektomijas pētījums, angliki: *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) pieeja, kas ir izmantota klīniskajā randomizētā pētījumā par endarterektomiju pacientiem ar izteiktu a. carotis interna (ACI) proksimālu stenozi [Allan et al., 1993]. NASCET pieejā stenozi izsaka procentos, salīdzinot sašaurināto reziduālo lūmenu ar neizmainīto lūmenu distālāk.

Otra metode, ko izmanto miega artēriju stenozes pakāpes noteikšanai ir ECST (Eiropas Miega artērijas Ķirurģijas pētījums, angliki: *European Carotid Surgery Trial*), kad relatīvi mēra reziduālo lūmena diametru maksimālās stenozes vietā ACI bulbuss zonā. Šī pieeja ir noderīga gadījumos, ja stenožētais ACI proksimālais segments ir platāks par distālo segmentu un veido negatīvu atradi pēc NASCET metodes. Salīdzinot abas metodes tiek uzskatīts, ka ECST pieeja pārspīlē stenozes pakāpi, tādēļ endarterektomiju akūta insulta pacientiem rekomendē pie stenozes $\geq 70\%$ pēc NASCET un 80% pēc ECST [Rothwell et al., 1994; Saba et al., 2009].

NASCET pieeju plaši pielieto dažādu radioloģisku metožu- ultrasonoskopijas (US), CT angiogrāfijas (CTA), MR angiogrāfijas (MRA), digitālās subtraksijas

angiogrāfijas (DSA) – rezultātu atspoguļošanai, salīdzināšanai un interpretācijai aterosklerozes u.c. stenozejošo momentu pētījumos.

Zemāk attēlā (3.1. attēls) atspoguļotas atšķirības starp stenožu noteikšanas metodēm, kur iezīmējas ievērojama nesakritība starp NASCET un ECST mērījumiem 50-80% stenožu grupā.



3.1.attēls. Miega artērijas stenozes vērtēšana pēc NASCET un ECST shematisks zīmējums un metožu salīdzinājums pēc stenozes pakāpes (adaptēts no Allan et al., 1993).

Nesen publicētos pētījumos uzrādīta augsta CT angiogrāfijas jutība un specifiskums miega artēriju stenozes noteikšanā. CTA, MRA, DSA un US metožu precizitāte ir kopumā augsta, taču dažādos pētījumos uzrādītas atšķirīgas jutības un specifiskuma vērtības (attiecīgi 65-100% un 63-100%) [Moll et al., 2001; Hirai et al., 2002; Randoux et al., 2001; Anderson et al., 2000].

Randū un autori konstatēja nozīmīgu korelāciju starp CTA, kontrasta MRA un DSA datiem, jo īpaši vidēji izteiktu un izteiktu stenožu noteikšanā ar CTA, kur jutība un specifiskums bija 100%, bet ar MRA attiecīgi 93% un 100%. CT angiogrāfijā netika konstatēta pārvērtēšana, drīzāk nenovērtēšana, interpretācijas kļūdu skaits, salīdzinot ar DSA, bija neliels.

Saskaņā ar Anderson publicētiem rezultātiem, CTA ir zemāki jutības rādītāji (65-73%) pie mērenām un izteiktām stenozēm, salīdzinot ar DSA, bet ļoti augsti jutības, specifiskuma un precizitātes rādītāji (100%) pie vieglām stenozēm un oklūzijām.

Ir gadījumi, kad segments pēc suboklūzijas saplok. Fokss un līdzautori ir noteikuši, ka tam ir nozīme stenoze pakāpes precizēšanā. Diemžēl, DSA lēna posstenotiskā segmenta pildījuma kritēriji nav tieši samērojami ar CTA, tomēr pēdējai metodei ir liela priekšrocība – iespējams vienlaicīgs pildījuma salīdzinājums ar pretējo pusi [Fox *et al.*, 2005].

Hirai un autori demonstrēja, ka lūmena morfoloģiskās izmaiņas pie miega artēriju stenoze var ietekmēt DSA vērtējumu maksimālai stenozēi a. carotis interna lokalizācijā un trīsdimensiju CT angiogrāfijā dažos gadījumos parāda izteiktu stenozēi labāk kā DSA.

Stenoze pakāpi visprecīzāk ir iespējams izvērtēt aksiālos CTA attēlos, tomēr ir svarīgi pielietot arī maksimālās intensitātes (MIP) un trīsdimensiju (3D) projekcijas [Wyers *MC et al.*, 2009]. Grūti interpretējamās stenotiskas izmaiņas horizontālā plaknē ir tās, kuras sakrīt ar izmeklējuma asi vai arī precīzu vizualizāciju var apgrūtināt sienīņu cirkulāra kalcinoze. Šajos gadījumos būtiska loma ir operatora pieredzei.

Tāpat CTA attēlu var ietekmēt tādi izmeklējuma parametri kā slāņa biezums, pārklāšanās. Labāku rekonstrukciju attēlu iegūst no 0,625 mm bieza slāņa, jo tilpuma vienības jeb vokseļa lielums proporcionāli ietekmē stenoze pakāpes vērtējumu – jo šaurāks reziduālais asinsvada lūmens, jo lielāka kļūdas iespēja. CTA mērījumu precizitāti tāpat var ietekmēt izmeklējuma loga iestatījumi un kontrastvielas uzkrāšanās īpatnības [Liu *et al.*, 2000].

Savukārt US var pielietot arī citas stenožu pakāpes kritēriju skalas, piem. plūsmas ātruma korelācijas, tomēr ir jāņem vērā, ka nereti pie lēnas plūsmas nav iespējams atšķirt totālu oklūziju no izteiktas suboklūzijas, un tas, savukārt, var ietekmēt ārstēšanas taktikas izvēli akūta insulta gadījumā. Tāpat joprojām pastāv debates par dažādu metožu precizitāti miega artēriju stenožu diagnostikā [Herzig *et al.*, 2004; Gerediaga *et al.*, 2009]. Metožu salīdzinājums stenožu diagnostikā attspoguļots tabulā (3.2. tabula).

Pamatojoties uz vairāku autoru pētījumu grupu datu apkopojumu, Saskaņas konferencē 2003. gadā [Grant *et al.*, 2003], tika izstrādātas un formulētas miega artēriju stenoze pakāpes:

1. Viegla (līdz 49%);
2. Mērena (50-69%);
3. Izteikta jeb kritiska (70-99%);
4. Oklūzija (100%).

**Biežākās vizuālās metodes miega artēriju stenožu diagnostikā, salīdzinājums,
(adaptēta no Chappel et al., 2009)**

	US	CTA	MRA	DSA
ACI stenozes noteikšana	++	++	++	++
Morfoloģija	+	++	+	++
Proksimālās artērijas izvērtēšana	+	+	TOF – Gd +	++
Intrakraniālās cirkulācijas izvērtēšana	+/_	++	++	++
Risks	-	+/-	+/-	++
Izmaksas	+	++	+++	++++

+ - labi; ++ - ļoti labi; +/- - vāji; +++ - izteikti; ++++ - ļoti izteikti, TOF – MR sekvenca „time of flight” asinsvadu diagnostikai, Gd+ - kontrastēšana ar Gadolīniju.

Ņemot vērā augstākminētos kritērijus un multimodālā protokola īpatnības šajā pētījumā, kā precīza metode ekstrakraniālo asinsvadu stenozes pakāpes izvērtēšanai tika izvēlēta CTA angiogrāfija, ar NASCET vērtēšanas metodi un stenožu klasifikācija pēc minētajām rekomendācijām.

Nereti pacientiem konstatē kakla un galvas asinsvadu deformācijas, nozīmīgākās ir tās, kuras ietekmē hemodinamiku: C – veida, S vai Z – veida, cilpveida deformācijas, pārliekumi, un t.s. septālas stenozes jeb pārliekumu stenozes. Šī patoloģija nav bieži sastopama, bet pastāv hipotēze, ka ateroskleroze sekmē tās attīstību, tomēr šī teorija nav viennozīmīgi pierādīta, jo pastāv arī anatomiski attīstības varianti ar izmainītu asinsvada gaitu vai tā ir iegūta patoloģija [Mumoli et al., 2008].

Minētās izmaiņas var radīt klīniskos simptomus kā pie aterosklerotiskas stenozes ar tās izraisītām sekām, sākot ar TIL līdz pat išēmiskam insultam. Pamatpatoloģija ir lūmena sašaurinājums, kas rada plūsmas turbulenci, intīmas slāņa izmaiņas un sekojošu emboliju. Pārmaiņas tiek klasificētas kā hemodinamiski nozīmīgas, ja sistoliskā ātruma pieaugums doplerogrāfijā izliekuma vietā ir >30%, salīdzinot ar proksimālo segmentu, vērojama lokāla plūsmas dezorganizācija un turbulence, kā arī septālas stenozes, > 60% ar turbulenci un poststenotiskām spektra izmaiņām [Mumoli et al., 2008].

3.4.2. Intrakraniālo asinsvadu izmaiņas akūta insulta gadījumā

Etioloģiski smadzeņu asinsvados ir aterotrombotiski emboli vai kardiālas izcelsmes emboli [Qureshi *et al.*, 2002].

Lai precīzi izvērtētu artēriju izmaiņu ietekmi uz klīnisko iznākumu Qureshi un autori ieteica izmantot dalījumu pakāpēs 0 līdz 5, pamatojoties uz atradi CT angiogrāfijā, nosakot oklūzijas vietu un kolaterālo asinsapgādi [Qureshi *et al.*, 2002]. Vēlākos pētījumos konstatēja, ka augstākai gradācijai pēc Qureshi ir cieša saistība ar izteiktāku neiroloģiskā deficīta pakāpi pēc NIHSS. [Mohammad *et al.*, 2004].

3.3. tabula

Akūta insulta gradācijas skala pēc artēriju oklūzijas lokalizācijas
(modificēta no Qureshi *et al.*, 2002)

Pakāpe	Atradne ACM/ACI baseinā		Atradne VBB baseinā
1. pakāpe	Norma	Norma	Norma
1. pakāpe	ACM oklūzija (M3 segments)	ACA oklūzija (A2 distāli)	AB un/vai AV 1 zara oklūzija
2. pakāpe	ACM oklūzija (M2 segments)	ACA oklūzija (A1 un A2)	AB un/vai AV ≥ 2 zaru oklūzija
3. pakāpe	ACM oklūzija (M1 segments)		
3A. pakāpe	Saglabātas lentikuloistriārās artērijas	Leptomeningeālas kolaterāles	
3B. pakāpe	Slēgtas lentikuloistriārās artērijas	Nav leptomeningeālas kolaterāles	
4. pakāpe	ACI oklūzija (labas kolaterāles)		
4A. pakāpe	ACM uzpildās no kolaterālēm	Antegrādi	AB oklūzija distāli
4B. pakāpe	ACA uzpildās no kolaterālēm	Retrogrādi	AB oklūzija proksimāli
5. pakāpe	ACI oklūzija (vājas kolaterāles)		AB totāla oklūzija

ACA – *a. cerebri anterior*, AB – *a. basilaris*, ACI – *a. carotis interna*, ACM – *a. cerebri media*, AV – *a. vertebralis*, VBB - vertebrobasilārais baseins.

Emboli intrakraniālos asinsvados, ar sekojošu išēmiju *A.cerebri media* (ACM) baseinā, var atrasties sākot no ACI distālā segmenta oklūzijas, ar pāreju uz intrakraniāliem asinsvadiem, līdz oklūzijai M2, M3 segmentā atsevišķos zaros. Kā īpašu oklūzijas zonu izdala M1 segmentu – ar/bez lentikuloistriālo artēriju segmenta iesaistes. Nereti intrakraniālo asinsvadu proksimālas oklūzijas kombinējas ar ACI oklūziju

ekstrakraniāli visā garumā, šajos gadījumos asinsapgādes deficīts ir saistīts ar kolaterālo asinsapgādi, sekojošo atradi Qureshi autoru grupa iedalīja 2 apakštipos – labas vai vājas kolaterāles. Mugurējās cirkulācijas baseinam izmaiņas tiek iedalītas apakšgrupās pēc iesaistīto zaru skaita *a. vertebralis* un *a. basilaris*, līdz par totālam artērijas slēgumam augstākajā pakāpē. Zemāk tabulā (3.3. tabula) uzrādīts adaptēts oklūzijas lokalizāciju iedalījums pēc Qureshi [Qureshi *et al.*, 2002].

3.5. Kolaterāles

Kolaterālēm ir būtiska loma smadzeņu asinsapgādes aizsardzībā. Kolaterālā asinsapgāde var veidoties arī starp anastomozēm no ārējās miega artērijas uz intracerebrālām artērijām, tāpat arī var būt labi attīstīts komunicējošo zaru tīkls pa smadzeņu virsmu. Īpaši nozīmīga ir komunikācija starp pamatartērijām un Vilīzija loku, kā arī leptomeningeālām kolaterālēm un Vilīzija loku. Dabiskie attīstības varianti nosaka, vai miega artērijas oklūzijas gadījumā attīstīsies puslodes insults vai simptomi būs niecīgi.

Akūta insulta gadījumā piālās kolaterālās cirkulācijas rezultātā tiek uzturēta *penumbra* audu funkcija un tas ierobežo *core* bojājuma plašumu akūta insulta gadījumā.

Konvencionālā angiogrāfija ir references standarta tests kolaterālās cirkulācijas izvērtēšanai, jo atspoguļo kolaterāļu pildīšanos laika vienībā [Higashida *et al.*, 2003]. Taču tās lielākie trūkumi ir invazīvā pieeja un salīdzinoši ilga norise, lai iegūtu minēto informāciju. Neseni pētījumi atbalsta prognostisku CT angiogrāfijas pielietojumu kā neinvazīvu metodi kolaterāļu izvērtēšanai pie proksimālām oklūzijām [Lima *et al.*, 2010; Tan *et al.*, 2009].

Vairāki kolaterāļu pētījumi ir veikti ar CTA metodi un tā tiek uzskatīta par labu alternatīvu MR izmeklējumam [Souza *et al.*, 2012].

CTA ir noderīga arī emboliska insulta gadījumā un var dot informāciju par paredzamo bojājuma apjomu, īpaši *a. cerebri media* apasiņošanas baseinā [Srinivasan *et al.*, 2006]. Tā precīzi parāda stenozes/oklūzijas lokalizāciju un kolaterālās asinsrites individuālās īpatnības. Pacienti ar labākām kolaterālēm CTA ir ar labāku funkcionālu iznākumu un mazāku infarkta beigu apjomu [Markus *et al.*, 2003].

Tan un autoru grupa [Tan *et al.*, 2007] iedalīja kolaterāles 2 pamatgrupās, par robežu izvēloties 50% apjomu no apasiņošanas teritorijas un vērtējot labas un vājas kolaterāles, taču nesenākos pētījumos arvien vairāk tiek runāts par „maligna” rakstura

kolaterāļu tipu – kas korelē ar vāju klīnisko iznākumu [Souza et al., 2012]. Kā, piemēram, Souza un autori iedalīja 5 pakāpes: iztrūkstošas kolaterāles >50% no M2 teritorijas (malignas); novājinātas kolaterāles >50% no M2 teritorijas; novājinātas <50% no M2 teritorijas; kolaterāļu apjoms līdzīgs ar pretējo puslodi; palielināts kolaterāļu daudzums bojājuma pusē [Souza et al., 2012].

Pacientiem ar miega artēriju okluzīvu slimību smadzeņu hemodinamiku nosaka individuālie anatomiskie un funkcionālie parametri. Neatkarīgi no pielietotajām kolaterāļu vērtējumu sistēmām (2-5 pakāpju) jebkādas stratēģijas plānošana vai riska noteikšana ir jāpamato ar hemodinamisko adaptācijas mehānismu izvērtējumu, īpaši pievēršot uzmanību kolaterālai asinsapgādei korelācijā ar vazomotoro reaktivitāti, kas ietekmē smadzeņu perfūziju. [Vernieri et al., 2001].

3.6. Smadzeņu asinsapgāde un perfūzija

Galvas smadzeņu asinsapgādei ir specifiskas pazīmes, kuras raksturo funkciju un strukturālo integrāciju.

Smadzenes izmanto glikozi kā galveno enerģijas vielmaiņas izejvielu un, tā kā smadzenes nav spējīgas uzkrāt enerģiju, tām nepieciešama nepārtraukta asinsapgāde ar skābekli un glikozi bagātām asinīm. Smadzenēm pieaugušo vecumā nepieciešami 20% no kopējā skābekļa patēriņa organismā. Lai to nodrošinātu - kopējais smadzeņu asins plūsmas (CBF) apjoms caur smadzenēm miera stāvoklī ir 800 ml/min, kas sastāda 15-20% no kopējā sirds izsviedes tilpuma. Smadzeņu perfūzija ir augstas plūsmas un zema spiediena sistēma ar relatīvi saglabātu nemainīgu diastolisko plūsmu. Anatomiskas īpatnības un funkcionālās autoregulācijas mehānismu iespējas nodrošina augsto plūsmu un aizsardzību pret išēmiju [Markus et al., 2003].

3.6.1. Smadzeņu asinsapgādes regulācija

Normālos apstākļos cerebrālo asins plūsmu (CBF) nosaka gan cerebrālais perfūzijas spiediens (CPS), gan cerebrovaskulārais spiediens (CVS). Cerebrovaskulāro spiedienu ietekmē intrakraniālo artēriju diametrs un asiņu viskozitāte. Cerebrālo perfūzijas spiedienu aprēķina no starpības starp sistēmisko arteriālo spiedienu un vēnu atpakaļspiedienu. Situācijā, kad CPS ir konstants, jebkuras CBF izmaiņas izriet no CVS

izmaiņām, un parasti tās ir saistītas ar sīko intrakraniālo asinsvadu diametra izmaiņām, kas nodrošina rezistenci. Līdz ar to normālos apstākļos ir tieša saistība starp smadzeņu asins plūsmu un tilpumu, un abi pieaug, ja asinsvads paplašinās, un abi samazinās, ja asinsvads sašaurinās. Cerebrālas išēmijas gadījumā šis līdzsvars ir izjaukts.

CBF tāpat ietekmē vairāki citi fizioloģiski parametri, kā asins gāzu sastāvs, cerebrālā autoregulācija, metabolisma ātrums un īpaši, endotēlija radītais slāpekļa oksīds, kas darbojas kā relaksējošs faktors un ietekmē asinsvada diametru. Tam ir būtiska loma trombozes un aterosklerozes profilaksē. Normālos apstākļos endotēlija relaksācijas un konstrikcijas faktori ir sabalansēti. CBF saglabājas relatīvi nemainīgs arī pie vidējām perfūzijas spiediena variācijām, šo fenomenu sauc par cerebrālo autoregulāciju. Minētajam mehānismam ir būtiska loma aizsargreakcijā pret hipoksiju pie zema perfūzijas spiediena, kā arī pret smadzeņu tūskas risku pie augsta arteriālā asinsspiediena. [Lassen *et al.*, 1988]

Autoregulācijas augstākā un zemākā darbības robeža ir vidējais arteriālais asinsspiediens 60-150 mmHg staba. Šajās robežās CBF ir relatīvi konstants. Ja tiek sasniegti autoregulācijas limiti - CBF palielinās vai samazinās ar pasīvu perfūzijas spiediena palielināšanos un kritumu [Markus *et al.*, 2003]. CBF kritums stimulē vazoaktīvo vielu izdalīšanos smadzenēs un tas stimulē cerebrālo rezistentu artēriju dilatāciju (piem. oglekļa dioksīds, adenoziņš u.c.) Endotēlija faktori, kā slāpekļa oksīds, tiek uzskatīti par cerebrālās autoregulācijas mediatoriem [Kuschinsky *et al.*, 1996]. CBF ir ļoti jūtīga uz ogļskābās gāzes (CO₂) koncentrācijas izmaiņām asinīs, kas ietekmē smadzeņu pH līmeni un rada vazoaktīvu efektu. Paredzamo perfūzijas rezervi var izmērīt, nosakot CBF normāla CO₂ piesātinājuma stāvoklī (normokapnijā) un hiperkapnijā. Ja rezerves ir traucētas, rezistences asinsvadi ātri dilatējas, un turpmākā CBF palielināšanās ir novājināta [Markus *et al.*, 2001].

CBF samazinājums zem autoregulācijas limita rada smadzeņu hipoperfūziju. Lai to kompensētu palielinās skābekļa uzņemšana no asinīm. Ja vidējais arteriālais asinsspiediens palielinās virs autoregulācijas mehānismu robežas, rezistentās perifērās artērijas nespēj uzturēt vazokonstrikciju. Šī stāvokļa agrīna pazīme ir t.s., „krellļu simptoms” – dilatētu artēriju segmenti mijas ar vazokonstrikcijas segmentiem. Dilatētie segmenti liecina par pasīvu dilatāciju, konstrikcijas segmenti – par saglabātu autoregulāciju. Ja CPS turpina samazināties, arterioru dilatācija vērojama visā garumā un CBF palielinās pasīvi. To pavada cerebrovaskulārā endotēlija bojājums un hematoencefāliskās barjeras bojājums [Nguyen *et al.*, 2013]. Pēdējā izpausme ir

plazmas proteīnu ekstravazācija audos ar sekojošu tūsku. Augšējā un apakšējā autoregulācijas mehānismu robeža ir variabla, atkarīga no fizioloģiskiem stimuliem un slimības norises [Markus et al., 2003].

Pastāv specifiski reģioni, kuri ir jūtīgāki attiecībā uz perfūzijas spiediena izmaiņām - tās ir robežzonas starp apasiņošanas teritorijām *a.cerebri anterior* un *a. cerebri media* un *a. cerebri media* un *a. cerebri posterior*, *corona radiata* un *centrum semiovale*, kā arī zonas, kuras apasiņo penterējošās un perforantās artērijas – išēmijas gadījumā šie audi iet bojā visātrāk [Markus et al., 2003].

3.6.2. Smadzeņu asinsapgādes noteikšanas metodes

Smadzeņu asinsapgādes noteikšanai vēsturiski ir izmantotas dažādas metodes – konvencionālā angiogrāfija, krāsu un spektrālā doplerogrāfija, CT angiogrāfija un MR angiogrāfija. Tehnoloģiskā progresa rezultātā minēto attēldiagnostikas metožu izšķirtspēja ir sasniegusi augstu precizitāti. Mūsdienās akūta insulta gadījumā aktuālākās ir tās metodes, kas nosaka smadzeņu fizioloģiskos parametrus, t.i., perfūziju. Smadzeņu asins plūsmas kvantitatīvai izpētei ir nozīmīga loma pacientiem ar insultu un miega artēriju stenozi [Hoggard et al., 2001].

Pārsvārā attēldiagnostikas metodēs tiek izmantota kontrastviela vai marķēta radioaktīva viela. Izmeklējuma laikā audos un asinsvados tiek mērīta tās koncentrācija. Šāds darbības princips ir pamatā pozitronu emisijas tomogrāfijai (PET), viena-fotona emisijas datortomogrāfijai (SPECT), ksenona gāzes datortomogrāfijai, kontrasta CT perfūzijai un MR perfūzijai.

Radionuklīdā diagnostika smadzeņu perfūzijas noteikšanā pielieto radionuklīdas vielas ar īsu pussabrukšanas periodu: piem. SPECT lieto fotonus, PET – pozitronus emitējošas vielas un nodrošina kvantitatīvus mērījumus, kas labi korelē ar CBF vērtībām [Lassen et al., 1988].

MR perfūzijā pēc intravenozas paramagnētiskas vielas ievades bolus veidā, tiek samazināts audu signāls un tiek atspoguļota smadzeņu perfūzija ar augstu signāla un trokšņa attiecību. Šī metode dod iespēju izmērīt perfūzijā cerebrālo asins plūsmu (CBF, *angliski: cerebral blood flow*), cerebrālo asins tilpumu (CBV- *angliski: cerebral blood volume*) un vidējo tranzīta laiku sekundēs (MTT – *angliski: mean transit time.*), tomēr absolūti kvantitatīvi mērījumi nav iespējami.

Ksenona gāzes pielietojums smadzeņu perfūzijas pētījumos ir aprakstīts gan SPECT, gan CT izmeklējumos. Ksenona gāze šķērso hematoencefālisko barjeru, tai ir raksturīgs augstāks atomskaitlis salīdzinājumā ar organisma audiem un gaisu, tāpēc to ir iespējams izmērīt ar CT [Lev et al., 2001].

CT perfūzijā izmanto sekojošu noteiktu smadzeņu apgabalu skenēšanu intravenozas jodu saturošas kontrastvielas bolus injekcijas laikā. Rezultātā iegūst kontrastējuma līknes, to analīze pēc centrālā tilpuma formulas ļauj aprēķināt CBV, MTT un CBF [Lev et al., 2001].

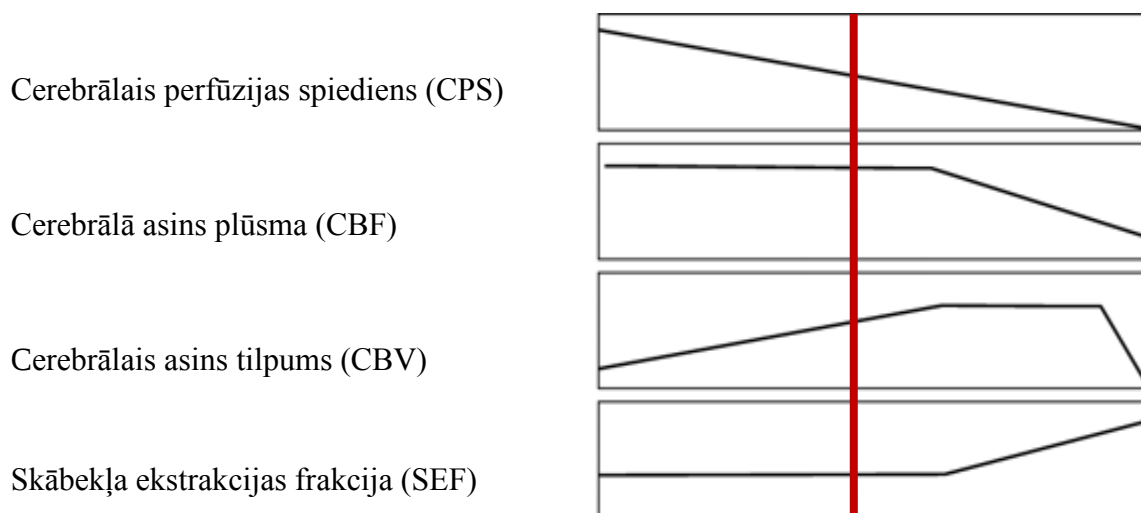
Ultrasonogrāfija ir neinvazīva metode. Izmantojot ultraskaņas doplerogrāfijas un spektrālās doplerogrāfijas programmas, labi var vērtēt maģistrālo miega un vertebrālo artēriju plūsmas, asinsvada sienas izmaiņas, tomēr arī transkraniālā doplerogrāfija visbiežāk mēra plūsmas ātrumu, tādēļ šī metode sniedz tikai daļēju priekšstatu par plūsmas izmaiņām, ja asinsvada diametrs nav mainījies. Audu perfūzijas izvērtēšana, pielietojot US kontrastvielu un transkraniālo doplerogrāfiju joprojām ir izstrādes stadijā [Eyding et al., 2002; Piscaglia et al., 2012].

3.6.3. Smadzeņu perfūzija akūta išēmiska insulta gadījumā

Nesenie atklājumi neirostereoloģijā un nervu sistēmas attēldiagnostikā pieļauj aptuvenus aprēķinus par to, cik smadzeņu audus zaudē akūta insulta pacienti vienā laika vienībā. Dažādos literatūras avotos tiek vērtēti dažādi parametri – neironu skaits, sinapses, mielīna šķiedras, bojāto smadzeņu audu apjoms. Frāze „laiks ir smadzenes” (*angl.: time is brain*) uzsver, ka CI gadījumā cilvēka nervu sistēmas daļa tiek strauji zaudēta, tādēļ nepieciešama ātra izvērtēšana un terapija. Vidējais ne-lakunāra insulta attīstības laiks ir 10 stundas. Tipisks CI bojājuma beigu apjoms pie lielo asinsvadu insulta supratentoriālā lokalizācijā vidēji ir 54 ml. Pacientiem ar lielo asinsvadu insultu 120 miljonu neironi, 830 biljonu sinapses un 714 km mielīna šķiedru tiek zaudētas katru stundu, bet katrā minūtē 1,9 miljonu neironu, 14 biljonu sinapses un 12 km mielīna šķiedru, ja pacients nesaņem ārstēšanu. Salīdzinot ar fizioloģisko neironu zudumu smadzeņu novecošanās procesā, pie išēmijas neironu zudums ir pielīdzināms novecošanai par 3,6 gadiem/stundā [Saver et al., 2006]. Šie publicētie pētījumu dati pasvītro nepieciešamību pēc ātras un savlaicīgas akūta insulta pacientiem atbilstošas aprūpes.

3.6.4. Smadzeņu perfūzijas parametri išēmijas situācijā

Gan sistēmiska arteriāla hipotensija, gan smaga stenoze ekstra vai intrakraniālā asinsvadā vai abu kombinācija var sekmēt smadzenēs progresējošu cerebrālā perfūzijas spiediena kritumu. Kad perfūzijas spiediens krīt, intrakraniālie asinsvadi dilatējas, lai realizētu CBF kritumu un CBV palielinājumu [Markus *et al.*, 2003].



3.2. attēls. Shematisks attēlojums progresējošam cerebrālā perfūzijas spiediena kritumam un sekundārām hemodinamikas izmaiņām. Sarkanā līnija iezīmē parametru kritisko izmaiņu robežzonu (attēls adaptēts no Markus *et al.*, 2003).

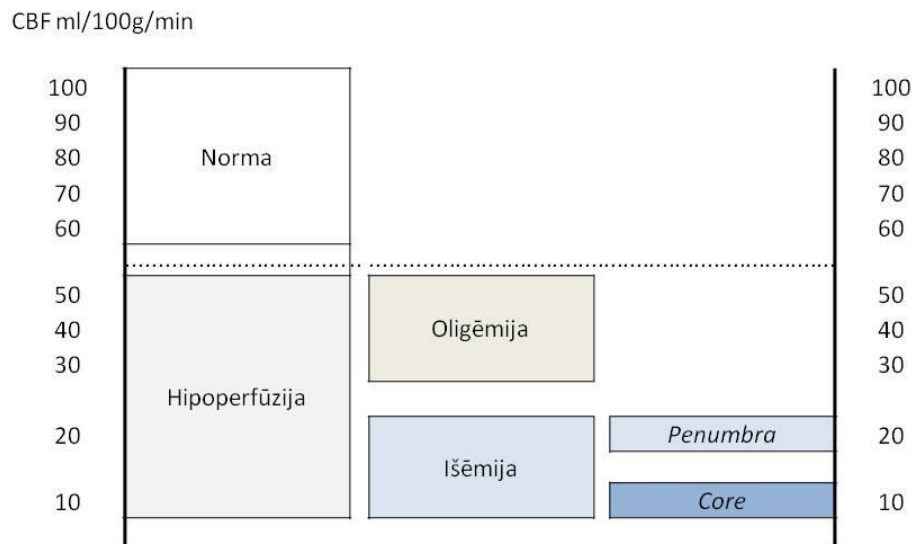
Pie maksimālas vazodilatācijas, ja turpinās CPS kritums, samazinās arī CBF, tādēļ, ka autoregulācija ir izsīkusi un metabolā aktivitāte tiek uzturēta ar palielinātu skābekļa ekstrakciju no asinīm; pamazām plūsma nespēj nodrošināt šūnu metabolo pieprasījumu. (skat. attēlu). Eksperimentālos pētījumos ir noteikts, ka izsaukta un spontāna elektriskā neironu aktivitāte smadzenēs izsīkst pie CBF zem 16–18 ml/100 g/min. Šūnu membrānu un jonu hemostāze izmainās pie 10–12 ml/100 g/min un šūnās ieplūst šķidrums [Markus *et al.*, 2003].

Ja cerebrālā autoregulācija ir traucēta vai zaudēta vidējas vai smagas išēmijas gadījumā, CBF mainās pasīvi kopā ar cerebrālo perfūzijas spiedienu (3.2. attēls).

3.6.5. Išēmijas *penumbra* un *core* zonas

Fokālas išēmijas gadījumā, dažu minūšu laikā veidojas neatgriezeniski bojātu audu *core* zona, to apņem hipoerfūzijas audu zona, kas ietver gan išēmisko *penumbra*, gan oligēmijas apgabalus. Išēmiskā infarkta gadījumā ļoti svarīgs nosacījums ir laika

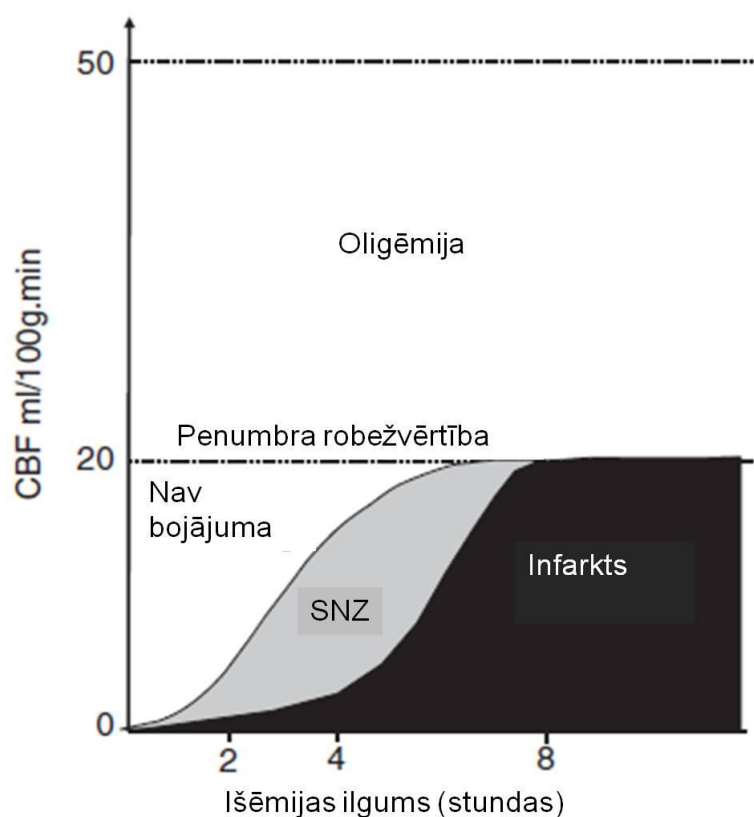
periods, kurā tiek atjaunota asinsplūsma. Išēmijas **penumbra** apgabals satur dzīvotspējīgas šūnas, kas vāji reaģē uz elektriskiem impulsiem, jo autoregulācija nav pietiekoši efektīva, kas padara šos audus jūtīgākus pret asinsspiediena izmaiņām. Progresējošai embolizācijai un trombu izplatībai arī ir būtiska nozīme slimības gaitā [Warach *et al.*, 2003]. Šie funkcionāli klusie audi var atgūt savas funkcijas, ja saņem savlaicīgu ārstēšanu. Kritiskais periods, kura laikā šis smadzeņu apjoms ir pakļauts riskam, bet potenciāli dzīvotspējīgs, tiek definēts kā „laika logs jeb terapijas logs”, tādēļ, ka atjaunojoties asinsplūsmai, kā arī pastāvot labām kolaterālēm, smadzeņu audu strukturālo bojājumu ir iespējams novērst un vērot klīnisku uzlabošanos. Oligēmijas zonā ir potenciāli dzīvotspējīgas šūnas, kas spēj atjaunot funkcionālo aktivitāti arī bez aktīvas ārstēšanas (skat. 3.2. un 3.3 attēlu), Topogrāfiski **penumbra** izvietojums pārsvarā ir kortikāls, subkortikāls un perforanto artēriju zonās [Kiessling *et al.*, 1994].



3.3.attēls. Galvas smadzeņu asins plūsmas izmaiņas hipoperfūzijas gadījumā (modificēts no W.T.Yuh *et al.*, 1991).

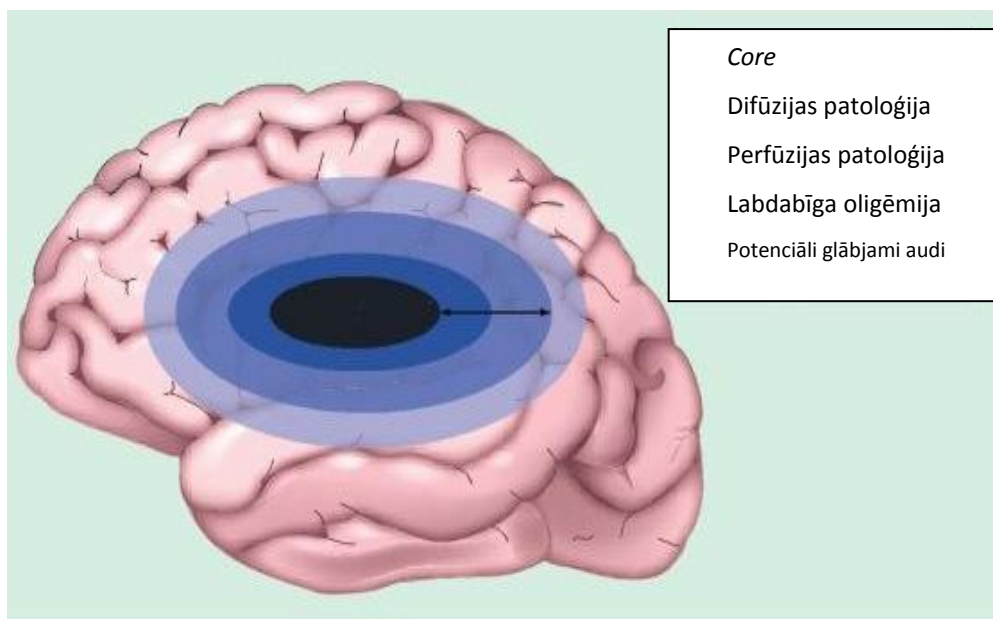
Insulta ilgumam, tāpat kā absolūtai plūsmai, ir nozīmīga loma išēmisko audu bojājumu iznākumā. Piemēram, audi ar CBF 15 ml/100g/min var izturēt oklūziju 3 stundas, bet audi ar CBF 5 ml/100g/min tikai 2 stundas. Šādai audu atkarībai ir liela nozīme akūta insulta ārstēšanas plānošanā. Tiek uzsvērts, ka terapija ir visefektīvākā, ja to sniedz pēc iespējas agrāk, līdz ar to pamatjautājums ir – cik plaša ir **penumbra** terapijas uzsākšanas brīdī. Pirmajās trīs stundās lielākai daļai pacientu kopš infarkta simptomu sākuma ir vērojama išēmiskā **penumbra**, un tā var pastāvēt līdz pat 16 stundām [Baron *et al.*, 1999].

Nereti pēc efektīvas rekanalizācijas un agrīnas reperfūzijas išēmiskos audos vērojams selektīvs neironu zudums (skat. 3.4. attēlu), [Guadagno *et al.*, 2008]. To skaidro ar apoptozi jeb „ieprogrammēto šūnu nāvi” noteiktos apstākļos, piemēram, išēmijas gadījumā. Apoptozes laikā vispirms notiek šūnas kodola bojājums, taču plazmas un mitohondriālās membrānas integritāte saglabājas līdz procesa beigām. Minētie mehānismi sākas vienas stundas laikā un turpinās vairākas nedēļas pēc išēmijas, radot variablu vēlīno iznākumu [Guadagno *et al.*, 2008].



3.4. attēls. Adu hipoperfūzijas zonas - ietverot selektīvu neironu zudumu (SNZ) (adaptēts no Guadagno *et al.*, 2008).

Nekrozi (infarktu) raksturo process, kurā šūnas iet bojā, atrodoties starp dzīvām blakusšūnām, neizraisot iekaisuma reakciju. Tāds šūnu bojāejas veids ir saistīts ar osmotiskā plazmas membrānas bojājuma mehānismu, veidojas ierobežota ūdens difūzija audos, ar sekojošu citotoksiskas tūskas progresiju (difūzijas patoloģija), skat. 3.5. attēlu.



**3.5. attēls. Audu hipoperfūzijas zonas pie akūtas išēmijas
(modificēts attēls no *Kidwell et al.*, 2003).**

Nekrozes process var ilgt 6–12 stundas pēc artērijas oklūzijas. Pēc 24 stundām astrocīti fragmentējas, mielīna apvalki deģenerējas [*Thiruma et al.*, 2009].

3.7. Akūta insulta radioloģiskā diagnostika

3.7.1. Mūsdienu radioloģiskās perfūzijas diagnostikas metodes

Radioloģijas iespējas akūta insulta diagnostikā pēdējos gados ir būtiski mainījušās. Tās vairs nav ierobežotas tikai ar bezkontrasta galvas CT izmeklējumu, bet papildus iekļauj asinsvadu diagnostiku kā standartu un pieaug arī tendence pielietot perfūzijas metodes. Dažādos veselības aprūpes dienestos (neatliekamās medicīnas, uzņemšanas nodaļas) un etapos (neiroloģiskā izvērtēšana, radioloģiskā diagnostika) tiek ievērots t.s. „tuneļa princips”, lai nodrošinātu pēc iespējas savlaicīgāku pacienta virzību līdz ārstēšanai. Arī Paula Stradiņa KUS slimnīcā tiek ievērots šāds algoritms (skat. pielikumā 3. attēlu).

Akūta insulta gadījumā mūsdienīgas perfūzijas metodes kā CT un MR sniedz līdzīgu informāciju. Infarkta *core* un išēmijas *penumbra*, tiek labi parādīti gan CT perfūzijas, gan MR difūzijas un perfūzijas (MRP) uzsvērtajā attēlā [*Wintermark*, 2002], tomēr, par spīti principiāli līdzīgai atradnei, katrai no metodēm ir savas tehniskās priekšrocības un trūkumi.

MR piedāvā visu smadzeņu audu izmeklējumu bez radiācijas ietekmes, kādēļ ir izvēles metode jauniem pacientiem. Papildus, to ir iespējams veikt bez kontrastvielas (piem., MR angiogrāfija un arteriālo spinu iezīmēšanas perfūzija (angiski: *arterial spin labeling perfusion*), tā ir piemērota pacientiem ar nieru mazspēju un kontrastvielas alerģiju. MRA un MRP veic ar gadolīniju saturošu kontrastvielu, taču šāds izmeklējums var būt kontrindicēts pacientiem ar nieru mazspēju vai nefrogēnas sistēmiskas fibrozes risku, tāpat MR izmeklējumam ir virkne absolūtu kontrindikāciju – mehāniski implantī, elektrokardiostimulatori, vai feromagnētiski operāciju materiāli [Martin et al., 2003].

Magnētiskās rezonanses izmeklēšana labāk parāda fokālas išēmiskas izmaiņas nekā CT, jo īpaši pie nelieliem bojājumiem [Chalela et al., 2007]. Difūzijas uzsvērtajos attēlos (DWI, angiski: *diffusion weighted imaging*.) tā ir īpaši jūtīga un specifiska, demonstrējot akūtu išēmisko bojājumu. Agrīna DWI atradne korelē ar etioloģisko klasifikāciju un ļauj agrīni noteikt insulta rašanās mehānismu [Kang et al., 2003]. Izmantojot jutības uzsvērtās sērijas (SWI, angiski: *susceptibility weighted imaging*) un gradienta eho modificētās T2 uzsvērtās sekvenses iespējams pilnvērtīgi noteikt arī hemorāģijas, jo tās ir jūtīgas deoksihemoglobīna depoziem smadzeņu vielā [Kidwell et al., 2004; Jauch et al., 2013].

MR izmeklēšanā izmanto perfūzijas un difūzijas uzsvērtos attēlu sekvenses. Difūzijas uzsvērtais MR attēlā signāla intensitāte ir atkarīga no ūdens molekulu difūzijas audos. Jo vājāka difūzija (molekulu mobilitāte), jo augstāks signāls difūzijas attēlā, ko var izteikt arī kvantitatīvās vērtībās, izmantojot patieso difūzijas koeficientu (ADC) (angiski: *apparent diffusion coefficient*), kas izsaka difūzijas pakāpi smadzeņu audos. Pēc išēmijas difūzijas attēlos vēro paaugstinātu signāla intensitāti un samazinātas ADC vērtības intracelulārā ūdens uzkrāšanās, ierobežotas difūzijas, citotoksiskas tūskas, pārtrauktu augstas enerģijas metabolisma un jonu homeostāzes dēļ. Šīs izmaiņas išēmijas reģionā parādās nevienmērīgi, visātrāk reaģē vājākās perfūzijas zona ar izteikti augstu signālu, bet vidējas intensitātes difūzijas zonas atbilst potenciāli atgriezeniskiem audiem [Carroll et al., 2002]."

Lai atšķirtu nekrotiskos audus no *penumbra*, MR tika pielietota difūzijas-perfūzijas nesakritības pieeja (*angl. diffusion-perfusion mismatch*) – patoloģiskie audi difūzijā ar zemu perfūziju ir lemti nekrozei. Audi ar normālu atradi difūzijā, bet samazinātu perfūziju līdz *penumbra* līmenim – vai nu atjaunojas, ja notiek reperfūzija vai defekts progresē līdz nekrozei. Aptuveni 6 stundu laikā 70% pacientiem ir lielāks perfūzijas deficīts, nekā difūzijas deficīts un 20% gadījumu to apjomi ir vienādi, 10%

pacientu perfūzijas apjoms ir mazāks, kas liecina par spontānu reperfūziju [Fisher et al., 2008; Davis et al., 2008].

Tomēr pētījumos, kuros pielietoja trombolīzi apstiprinājās, ka difūzijas-perfūzijas nesakritība tieši neatspoguļo *penumbra* zonu. Pēc veiksmīgas reperfūzijas ar intravenozu trombolīzi bija mazāki bojājuma apjomi, nekā noteikti difūzijas uzsvērtos un vēlāk T2 uzsvērtos attēlos MR [Schellinger et al., 2000].

Wintermark ir norādījis, ka MR pētījumi iezīmē akūta insulta izpausmju heterogēno dabu - dažiem pacientiem nesakritība var būt redzama vēl daudzas stundas pēc insulta, kas saskan ar PET pētījumiem, kamēr citiem ir pilnīga sakritība jau agrīnās stundās. Par spīti komplicētai atradnei MR difūzijas-perfūzijas pieejā, pašreiz klīniskos pētījumos pastāv pierādījumi, ka *penumbra* audus var identificēt ar MR, kas varētu palīdzēt identificēt pacientus ar potenciāli labu iznākumu pēc aktīvas trombolītiskas terapijas [Wintermark et al., 2002]

Sākotnēji CTP bija ar ierobežotu aptveres laukumu 20 mm (16-slāņu iekārtām) vai pašreiz 40 mm (64-slāņu iekārtām). Attīstoties tehnoloģijām šie ierobežojumi tiek mazināti – pielietojot kustīgā galda tehniku vai paplašinot detektoru uztveres zonu, tomēr tas samazina temporālo izšķirtspēju, kas var ietekmēt CTP gala rezultātu precizitāti [Latchaw et al., 2009]. Mūsdienās ar 320 slāņu tehniku iespējams vienas gentrija rotācijas laikā iegūt kombinētus smadzeņu perfūzijas un angiogrāfijas datus vienas kontrastvielas injekcijas laikā [Salomon et al., 2009].

Datortomogrāfijai ir relatīvi labāka kvantitatīvā precizitāte, salīdzinot ar magnētisko rezonansi, jo MR pielieto semikvantitatīvu pusložu salīdzinājumu. CT perfūzijas kvantitatīvā precizitāte salīdzinot ar ksenona-CT un PET ir līdzīga [Wintermark et al., 2008; Kudo et al., 2003]. Absolūto parametru pielietojums un smadzeņu perfūzijas kontrole dinamikā dod iespēju izvērtēt ārstēšanas rezultātus. Tomēr galvenā datortomogrāfijas metodes priekšrocība ir plaša pieejamība diennakts režīmā daudzās medicīnas iestādēs, ko vairumā arī attīstīto valstu klīniku līdz šim nespēj nodrošināt magnētiskai rezonansei. Perfūzijas CT un CTA izmeklējuma laiks ir salīdzinoši īss - aptuveni 10-15 minūtes.

Noteiktās klīniskās situācijās tomēr priekšroka dodama kādai no minētajām metodēm.

Tā, magnētiskās rezonanses metode ir īpaši jūtīga un specifiska (88-100%; 95-100%) [Barber et al., 1999; Fiebach et al., 2002; Gonzales et al., 1999] demonstrējot

akūtu išēmisko bojājumu. Agrīna DWI atradne korelē ar etioloģisko klasifikāciju un ļauj agrīni noteikt insulta rašanās mehānismu [Kang et al., 2003].

MR ir jūtīgāka lakunāru defektu un mugurējās cirkulācijas baseina insultu diagnostikā [Chalela et al., 2007]. Tomēr gadījumos, kad asinsvadu caurlaidība ir svarīgāks jautājums, virkne autoru uzskata, ka ieteicamāk veikt CTA [Bash et al., 2005, Bartlett et al., 2006]. Pašreizējās CTA iekārtas piedāvā detalizētu intrakraniālo un ekstrakraniālo asinsvadu ātru attēlojumu, ar izcilu telpisko izšķirtspēju [Lev et al., 2001]. Multiplanāras rekonstrukcijas, MIP (maksimālās intensitātes projekcijas) un 3D rekonstrukcijas sniedz vizuālo informāciju, kas pielīdzināma konvencionālai angiogrāfijai. CTA ir precīzāka intra un ekstrakraniālo asinsvadu diagnostikas metode stenožu izvērtēšanai [Bash et al., 2005].

Akūta insulta pacientiem, kuru simptomu ilgums nepārsniedz trombolītiskās ārstēšanas loga limitus, ir svarīgi noteikt hemorāģijas esamību un ar CT to var paveikt ātri, šajā nozīmē CT visumā būtu uzskatāma par izvēles metodi. MR gradienta-eho vai jutības (SWI, *angliski: susceptibility weighted imaging*) sekvenču ir jūtīgākas mikrohemorāģiju diagnostikā salīdzinājumā ar CT [Mittal et al., 2009]. Tomēr ir jāatzīmē, ka līdz šim nav pārliecinoši pierādīts, ka mikrohemorāģijas būtu uzskatāmas par absolūtu kontrindikāciju trombolīzei [Fiehler et al., 2007].

3.7.2. Perfūzijas izmeklējuma loma akūta insulta pacientu diagnostikā

Virkne retrospektīvu pētījumu norāda, ka precīzu asins plūsmas ātrumu var noteikt, lietojot gāzes difūzijas indikatoru, kas ticami korelē ar fizioloģiskām izmaiņām, piemēram, neiroloģiska deficīta izpausmēm [Kilpatrick et al., 2001].

Wintermarks uzskata, ka ierobežota pieejamība medicīnas ksenona gāzes izmeklējumiem ir sekmējusi CT perfūzijas attīstību, pielietojot kontrastvielu [Wintermark et al., 2002, 2005]. Vēlāk dažādu autoru publikācijās parādījās dati, ka CT perfūzijā var atšķirt nekrotiskos audus (*core*) no dzīvotspējīgiem audiem (*penumbra*) [Wintermark et al., 2006; Tan et al., 2007; Dittrich et al., 2008; Murphy et al., 2008]. Tomēr vairākos pētījumos, izvērtējot trombolīzes terapijas iespējas pēc 3 stundu laika loga, terapijas izvēle ir balstīta uz MR perfūzijas-difūzijas neatbilstību (*perfusion-diffusion mismatch*) [Davis et al., 2008]. Lev ir norādījis, ka neskatoties uz atbalstu CT perfūzijai, lielākā daļa pētījumu par terapijas laika loga paplašināšanu tiek pamatota ar moderna MR izmeklējuma datiem, nevis CT perfūziju. [Lev et al., 2007].

2011.gada metaanalīzes pētījumā ir norādīts, ka CT perfūzijas diagnostika nodrošina smadzeņu asins plūsmas izvērtējumu un var palīdzēt precīzi identificēt smadzeņu išēmisko bojājumu. Šī tehnoloģija tiek ieteikta kā papildus kritērijs terapijas izvēlē pacientiem ar akūtu išēmisku insultu, subarahnoidālu hemorāģiju, smadzeņu asinsvadu vazospazmu, smadzeņu audzēju un galvas traumas gadījumos [Jauch et al., 2013].

Akūta insulta trombolītiskās terapijas mērķis ir glābt išēmijas *penumbra* zonu t.i.,audus, kas apņem infarkta *core* zonu, ir ar samazinātu perfūziju, bet dzīvotspējīgi. Rezumējot, vairums autoru uzskata, ka gan multimodāla datortomogrāfija, gan magnētiskā rezonanse var tikt izmantotas lai izvērtētu smadzeņu parenhīmu, asinsvadus un audu dzīvotspēju akūtas išēmijas apstākļos, metodes ir izmantojamas, lai diferencētu išēmijas audus, izslēgtu hemorāģiju un citus stāvokļus, kas var imitēt smadzeņu išēmiju.

- Bezkontrasta jeb natīvā CT (NCT) tiek lietota, lai izslēgtu intrakraniālu hemorāģiju, audzēju vai infekciju. MR difūzijas uzsvērtajos attēlos (DWI) demonstrē akūtu infarktu, un gradienta eho sekvenca (GRE) izslēdz intra-cerebrālu hemorāģiju;
- CT angiogrāfija (CTA) un MR angiogrāfija (MRA) tiek izmantotas, lai izvērtētu intra- un ekstra-kraniālos asinsvadus, noteiktu asinsvadu slēgumus un potenciāli plānotu ārstēšanu (piem. intravenozu trombolīzi, intraarteriālu trombolīzi vai mehānisku trombektomiju).

Visbiežāk pielietotai ārstēšanai, intravenozai audu plazminogēna aktivatora (tPA) ievadei, pašreizējās vadlīnijās pietiekama izmeklēšana ir tikai bezkontrasta CT, lai izslēgtu hemorāģijas esamību (kontrindikācija ārstēšanai). Šo ārstēšanu pielieto pacientiem laika logā līdz 4,5 stundām kopš akūto simptomu sākuma un pēc bezkontrasta CT izmeklējuma. Taču daudzi pacienti nenokļūst ārstniecības iestādē 4,5 stundu laikā, kā arī trombolīzei pastāv intrakraniālas hemorāģijas risks.

Tādēļ pacientiem virs 4,5 stundu laika loga ir nepieciešama detalizētāka attēldiagnostika, lai pareizi izvēlētos ārstēšanu (intraarteriāla trombolīze vai mehāniska trombektomija).

Perfūzijas izmeklējuma pielietojums akūta insulta gadījumā [Jauch et al., 2013]:

- Identificēt smadzeņu apvidus ar izteikti zemu smadzeņu asins plūsmu, ko apzīmē ar *core* bojājumu;

- Identificēt pacientus ar riska audu apvidiem (akūta išēmija, bet dzīvotspējīga *penumbra*), kas būtu glābjami ar veiksmīgas intra-arteriālas trombolīzes palīdzību virs 3 stundu laika loga;
- Pacientu ar riska audu apvidiem atlasei citām ārstēšanas iespējām, piem. inducēta hipertensija vai mehāniska tromba izvilkšana;
- Ietekme uz aprūpes taktikas izvēli pie plaša smadzeņu audu bojājuma;
- Bioloģiski-balstīta to pacientu aprūpe, kas pamodušies ar akūta insulta simptomiem vai simptomu sākums nav zināms.

Core išēmijas un *penumbra* bojājuma izvērtēšanā CT un MR var sniegt līdzīgu informāciju [Jauch *et al.*, 2013].

2009. g. Amerikas Sirds Asociācija (angliski: *American Heart Association, AHA*) Kardiovaskulārās Radioloģijas un Intervencijas padome, Insulta padome un Interdisciplinārā Perifēro Asinsvadu slimību padome publicēja oficiālu zinātnisku paziņojumu, kas ietvēra sekojošas CT perfūzijas izmeklējumu rekomendācijas [Latchaw *et al.*, 2009]:

a) apstiprināta precīza un kvantitatīva CT perfūzijas nozīme, salīdzinot ar Ksenona-CT, PET un MR perfūziju. CT perfūzijai ir labāka telpiskā izšķirtspēja kā MR perfūzijai; MR perfūzija ir jūtīgāka uz lielām asinsvadu struktūrām, kā rezultātā *core/penumbra* neatbilstības izvērtējums ir ticamāks ar CT perfūziju;

b) pētījumos izvērtētas vairākas robežvērtības, lai paredzētu augšējo un apakšējo robežu smadzeņu infarkta beigu apjomam un paredzamajam iznākamam. CT perfūzija tiek rekomendēta kā marķieris insulta smaguma vērtējumam (infarkta beigu apjoms), iespējami pārsniedzot pašreizējos Nacionālā Veselības Institūta Insulta skalas kritērijus (NIHSS, National institutes of Health Stroke Score) CT perfūzijas robežvērtību pielietojums audu dzīvotspējas prognozē ir daudzsološs, jo ir labāks kvantitatīvs izvērtējums, salīdzinot ar MR perfūziju, bet ir svarīgi šīs robežvērtības apstiprināt lielākās pacientu grupās, kurām ir zināma reperfūzija.

Perfūzijas tehnoloģiju mērķis ir kvantitatīvas robežvērtības noteikšana nekrotiskiem audiem vai audiem, kas iet bojā, salīdzinot ar audiem, kas ir dzīvotspējīgi vai potenciāli dzīvotspējīgi.

Lai gan šādu izmeklējumu veikšana ir paredzama išēmisku *penumbra* un infarkta *core* zonu identificēšanai un diferenciacijai, to precizitāte un noderīgums vēl nav noteikts un Eiropas vadlīnijās šī metode joprojām ir ar 2./3. klases un B/C pierādījuma līmeņa rekomendācijas vērtību.

Autori uzskata, ka ir nepieciešami papildus randomizēti pētījumi, lai noteiktu attēldiagnostikas lomu pacientu atlasē, kuriem būtu uzlabojums no trombolītiskas vai citas terapijas, t.s. *penumbra* diagnostikas metodes kā CT perfūzija un MR perfūzija [Kidwell et al., 2013].

3.7.3. Multimodāls CT izmeklējuma protokols

Spriežot pēc daudzskaitlīgām publikācijām, ikdienā vairumā klīniku izmeklējumu akūta insulta pacientiem uzsāk ar bezkontrasta CT galvai, to papildinot ar CT angiogrāfijas un CT perfūzijas izmeklējumu, šādu pieeju sauc par multimodālu CT diagnostiku [Leiva-Salinas, 2011; Wintermark et al., 2008]. Tiek uzsvērts, ka bezkontrasta CT pirmajās stundās bieži var neredzēt išēmijas audus, bet pielietojot jodu saturošas kontrastvielas intravenozu injekciju bolus veidā un izmeklējot daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtās ir iespējams iegūt CBF, CBV, un MTT kartes, pie kam tas ir iespējams 5-6 minūšu laikā. Multimodālas CT izmeklēšanas protokola laiks ir īss un kopš to ir iespējams veikt ar jebkuru modernu daudzslāņu CT iekārtu, tas kļūst arvien plašāk pieejams uzņemšanas nodaļās. Literatūrā ir sastopami atšķirīgi viedokļi par CT izmeklējuma secību. Virknē pētījumu dažādos centros veic CT angiogrāfiju pirms CT perfūzijas, pamatojot šādu algoritmu ar faktu, ka CTA sniedz vitāli svarīgāku informāciju salīdzinājumā ar CTP un tāpēc jācenšas veikt ātrāk, pirms pacienta kustību risks pieaug. CTA izmeklējums kā pirmais samazina attēlu kontamināciju ar kontrastvielas artefaktiem un uzlabo artēriju izvērtēšanu. Papildus CTA pamata attēlos iztrūkstošu kolaterālo asinsvadu pazīme korelē ar infarkta *core* zonu [Lev et al., 2001]. Ir iestādes, kur CTP veic pirms CTA, un pēc CTP datiem nosaka optimālāko arteriālas fāzes laiku CTA izmeklējumam, tomēr šādā modelī pastāv risks nelielam reziduālam vēnu kontrastējumam [Leiva-Salinas, 2011]. Tiek uzsvērts, ka CT perfūzijā ļoti svarīga ir pareizi veikta izmeklējuma metodoloģija, lai izmeklējuma slāņi ietvertu gan references asinsvadus, gan bojājuma zonu, pie tam maksimāli jānovērš iespējamās pacienta kustības, kas var radīt attēla artefaktus un ietekmēt gala rezultātu. Ir jāņem vērā, ka CT perfūzijai ir ierobežots aptveres laukums – 4-8 cm biezā slānī, kas var neietvert visu išēmijas zonu, tāpat CTP ir limitēta diagnostiskā informācija galvaskausa mugurējās bedres smadzeņu daļās, t.s. vertebro-bazilārā baseinā [de Lucas et al., 2008].

Iespējams, ka šī problēma tuvākā nākotnē tiks likvidēta, tā kā ir plānots paplašināt iespēju abus izmeklējumus (CT un CTA) apvienot vienā CT izmeklējuma sērijā ar kombinētu volumetrisku perfūzijas un angiogrāfijas datu integrāciju.

3.7.4. CT perfūzijas aprēķinu metodes

CT perfūzijas izmeklējumā iegūto datu pēcapstrādi un attēlu klīnisko interpretāciju veic specializētās darba stacijās. Tāpat kā visi attēli, arī CTP kartes ir veidotas no laukuma vienībām jeb pikseliem. CTP kartē katram pikselim hemodinamiskie parametri tiek aprēķināti no laika-blīvuma līknēm pēc kontrastvielas ievades, šīs līknes parāda kontrastvielas ieskalošanu (angliski: *wash-in*) un izskalošanu (angliski: *wash-out*) dotajā laukuma vienībā. CBV aprēķini ir pamatoti uz pieņēmumu, ka kontrastviela smadzeņu audos nav šķīstoša un tā nešķērso asinsvada sieniņu. Ja šis pieņēmums ir patiess, tad laika-blīvuma līknēm asinsvados jāparādās citādi kā tām, kas smadzeņu audos (atšķiras laukums zem līknes). Kontrastējuma profils references pikselī, kurā ir tikai asinis, piemēram, vēnā – ļauj aprēķināt vaskulārā tilpuma frakciju arī jaukta tipa pikseļos, kuros ir gan asinis, gan smadzeņu audi (smadzeņu parenhīma) [Konstas *et al.*, 2010].

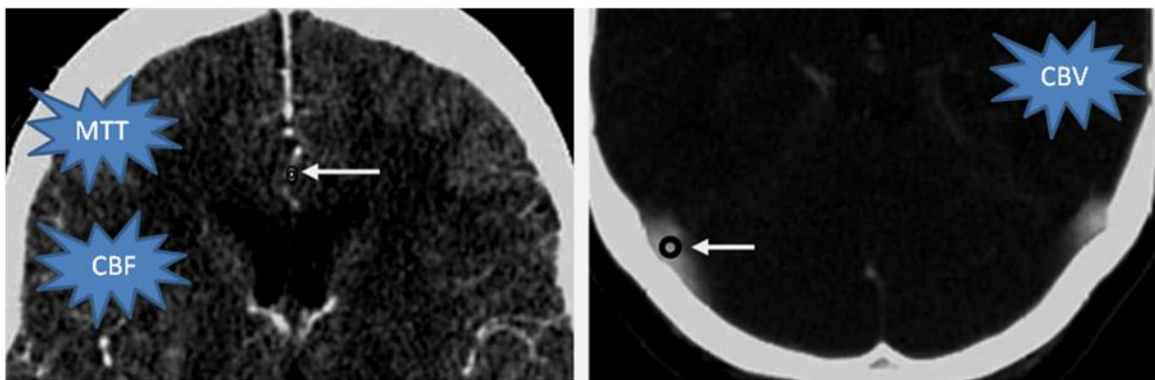
Šāds modelis strādā veselos smadzeņu audos, bet pie hematoencefāliskās barjeras bojājuma kontrastviela nokļūst ekstravaskulārā telpā un var radīt kļūdainu CBV aprēķinu [Latchaw *et al.*, 2009], tādēļ ieteicams pārliecināties par ekstravazāciju jau sākotnējos attēlos.

Dekonvolūcijas metode aprēķina MTT vai CBF no kontrastvielas laika-blīvuma līknēm starp artēriju un smadzeņu audiem [Konstas *et al.*, 2010]. Arteriālā atskaites pozīcija tieši ietekmē MTT un CBF kartes, bet ne CBV karti, tā vietā CBV tiek aprēķināts no references vēnas datiem, kā minēts iepriekš. Pirms MTT un CBF aprēķina tiek noņemti arteriālās ievades dati, notiek t.s. dekonvolūcija, kas ļauj iegūt patiesus vokseļa hemodinamikas datus. Agrākās aprēķinu programmas prasīja ilgu apstrādes laiku, bet pašreizējie komerciāli automatizēti protokoli veic aprēķinus viegli - mazāk kā 1 minūtes laikā, un ir piemēroti neatliekamās situācijas apstākļiem akūta insulta gadījumā.

No minētā izriet, ka ir svarīgi izvēlēties pareizu atskaites asinsvadu, lai iegūtās perfūzijas kartes būtu atbilstoši interpretējamās. Tāpat arī automatizētas programmas šo atlasī var veikt kļūdaini un tad nepieciešams veikt korekcijas. Arteriālās ievades datus

vislabāk aprēķināt no galvenās artērijas, kas apasiņo noteiktu teritoriju, pieņemot, ka starp artēriju un audiem nepastāv šķēršļi, kas aizkavē asiņu piegādi, tā kā realitātē gandrīz vienmēr pastāv attālums starp galveno artēriju un mērķa audiem, tad ar lielu varbūtību ir sagaidāmas kļūdas CBF un MTT aprēķinos [Calamante et al., 2002], tomēr vēlākos pētījumos netika pierādīts, ka pastāv aprēķinu atšķirības starp izvēlētajām artērijām, pat ja ir ACI slēgums pretējā vai tajā pašā pusē. Ērtības labad izvēlas *A. cerebri anterior* [Wintermark et al., 2008] tās gaitas dēļ, to var labi vizualizēt aksiālos attēlos, tā ir pietiekami liela kalibra un viegli identificējama [Wintermark et al., 2008].

Vislabākā atskaite vēna ir liela kalibra, lokalizēta ortogonāli aksiālai plaknei, kā piemēram, *sinus sagittalis superior*, bet iespējams izmantot arī *sinus rectus* vai *sinus transversus* [Konstas et al., 2010].



3.6.attēls. References asinsvadu izvēle CT perfūzijas pamata attēlos. Mērījuma apgabals izvietots uz a. cerebri anterior, tas ietekmē MTT un CBF kartes; b – mērījuma apgabals izvietots sinus transversus, tas ietekmē CBV karti.

Pacientiem ar izteiktu hronisku ACI stenozi vai aneirismu, kur kolaterāles spēlē dominējošu lomu un rada kontrastējuma kavējumu un izkliedi, artērijas izvēle var nozīmīgi ietekmēt MTT un CBF aprēķinus. Tādos gadījumos iesaka lietot kavējuma korekciju.

3.7.5. CT perfūzijas riski

CT perfūzijas izmeklējums saistāms ar diviem riskiem – kontrastvielas un radiācijas risku.

CT perfūzijas izmeklējuma laikā papildus tiek ievadīta jodu saturoša kontrastviela 40 ml, kas var sekmēt gan alerģiskas reakcijas uz joda preparātu, gan kontrasta nefropātijas attīstību [Hopyan et al., 2008; Wintermark et al., 2008]. Pētījumā

[Hopyan *et al.*, 2008] par kontrastvielas ietekmi uz nierēm, tika apkopoti dati par 198 akūta insulta pacientiem, kuriem veica CTA un/vai CTP, nezinot kreatinīna līmeni asinīs. Konstatēja, ka nevienam pacientam nebija nepieciešama dialīze un neattīstījās hroniska nieru slimība, 5 pacientiem bija kontrasta nefropātija (25% vai vairāk palielināts kreatinīna līmenis asinīs 72 h laikā pēc kontrastvielas ievades). Līdz ar to CTP tika parādīta kā droša metode pat bez kreatinīna līmeņa noteikšanas asinīs pirms izmeklējuma [Hopyan *et al.*, 2008]. Tā kā nieru funkcionālo laboratoro rādītāju noteikšana var novilcināt pacienta savlaicīgu nokļūšanu līdz izmeklējumam, ir pieļaujams veikt šos izmeklējumus pēc vitālām indikācijām.

Tāpat nesen literatūrā bija virkne ziņojumu par pacientiem, kas saņēmuši pārmēru lielas radiācijas devas CT perfūzijas izmeklējumu laikā. Eksperti to skaidroja ar nepareiziem tehniskās iekārtas iestatījumiem. 40% no pieminētajiem pacientiem zaudēja daļu no matiem skenēšanas zonā. Taču zināms, ka šiem pacientiem tika veikti atkārtoti izmeklējumi viena mēneša laikā. [Leiva-Salinas *et al.*, 2010].

Minētie incidenti pasvīturo CT kvalitātes nodrošināšanas svarīgo lomu. Katram radiologa asistentam jāzina normālo devu un pārsniegto radiācijas devu lielumi un jāievēro mazākā kaitējuma jeb ALARA princips (angliski: *as low as reasonably achievable*).



3.7. attēls. Cirkulāra matu izkrišana pacientam pēc CT perfūzijas izmeklējumiem ar pārsniegtu radiācijas devu, (attēls no Auntminnie mājas lapas).

Ikdienas praksē CT perfūzijas izmeklējumu veic vienu reizi akūtā saslimšanas periodā. Optimāli CT perfūzijas izmeklējumu veic ar apstarojumu 80 kV un 100 mAs un radiācijas deva ir pielīdzināma bezkontrasta CT (aptuveni 2–3 mSv). Šāda parametru izvēle ne tikai nodrošina samazinātu radiācijas devu, bet arī iespējami labāko attēla kvalitāti [Latchaw *et al.*, 2009].

Kopējā multimodāla CT protokola radiācijas deva sasniedz 7–8 mSv. [Diekmann et al., 2010]. Tāpat jāatceras, ka pacientiem nereti nepieciešama arī papildus izmeklēšana un ārstēšana, izmantojot DSA ar papildus radiācijas devu tajā pašā dienā. Tādēļ šādiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība un kontroles izmeklējumiem labāk jāizvēlas diagnostikas metodes bez radiācijas riska (piemēram, magnētiskā rezonanse) un jāpielieto standartizētas kontrastvielas devas.

3.7.6. CT perfūzijas atradnes interpretācija cerebrāla infarkta gadījumā

Perfūzijas kartēs redzamo parametru izmaiņas ir cieši saistītas ar autoregulācijas mehānismiem. Reģionālais CBF tiek uzturēts, neskatoties uz lokālām metabolās aktivitātes izmaiņām neironos un lokālā perfūzijas spiediena izmaiņām. Išēmijas laikā samazinātais perfūzijas spiediens tiek atainots CTP kartēs kā MTT pagarinājums. *Penumbra* audos vērojama vazodilatācija, kas nepieciešama lai nodrošinātu skābekļa piegādi bojājuma zonai un uzturētu konstantu CBF. Tā visa rezultātā CBV *penumbra* zonā ir saglabāts vai palielināts. *Core* zonā autoregulācijas mehānismi ir izsīkuši un CBV samazinās [Wintermark et al., 2002].

CTP smadzeņu audu bojājuma pakāpe tiek noteikta, pamatojoties uz izmaiņu atšķirībām perfūziju kartēs [Eastwood et al., 2003; Wintermark et al., 2002].

MTT (vidējais tranzīta laiks) parāda vidējo laiku, kurā asinis izplūst cauri kapilāriem, to vērtē sekundēs. Šis parametrs korelē ar potenciālo hipoperfūzijas zonu, pagarināts laiks apstiprina bojājuma esamību un liecina par kavētu asinsapgādi noteiktā išēmijas zonā.

CBF (cerebrālā asins plūsmas) karte norāda uz smadzeņu parenhīmas asinsapgādi un izteikta kā asiņu piegāde audu vienībai noteiktā laikā (ml uz 100g smadzeņu audu minūtē).

CBV (cerebrālā asins tilpuma) karte vislabāk atspoguļo autoregulācijas mehānismu kompetenci. To izsaka mililitros uz 100 gramiem smadzeņu audu. Kamēr CBV vērtības ir palielinātas, tas liecina par vazodilatāciju. Ja veicot kvantitatīvus mērījumus CBV vērtības samazinās, tas korelē ar paredzamo iznākumu, piemēram, absolūtās vērtības vienādas vai mazāk par 2 ml/100 g liecina par neatgriezenisku bojājumu [Wintermark et al., 2002], skat. 3.4. tabulu.

Normāli galvas smadzeņu perfūzijas parametri

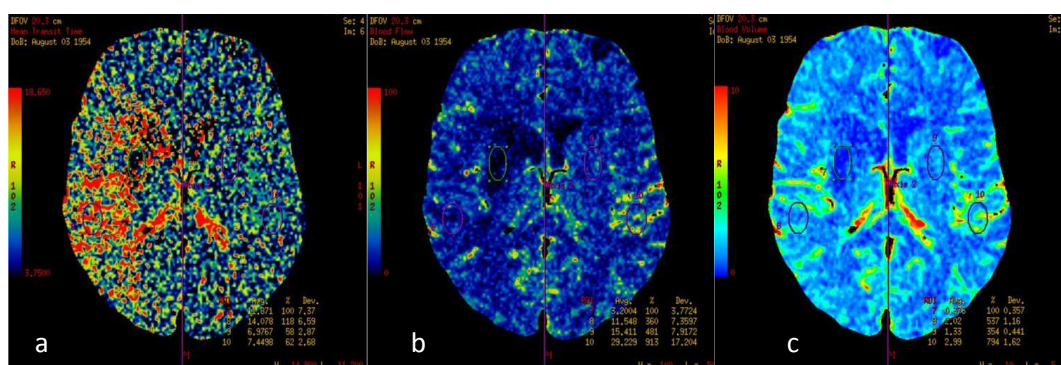
Normāli galvas smadzeņu audu perfūzijas parametri (*Wintermark et al.*)

Smadzeņu audi	CBF	CBV	MTT
Pelēkā viela	60 ml/100g/min	4ml/100g	4s
Baltā viela	25 ml/100g/min	2ml/100g	4,8 s

Kopējā formula, ko izmanto, lai vērtētu perfūziju ir balstīta uz centrālo tilpuma principu – cerebrālā asins plūsma ir atkarīga no cerebrālā asins tilpuma un vidējā tranzīta laika attiecības:

$$CBF=CBV / MTT \quad (3.1.)$$

CT perfūzija ļauj diferencēt smadzeņu infarkta *core* un išēmijas *penumbra* zonu akūta insulta pacientiem [*Konstas et al.*, 2010]. Skatīt 3.8. attēlu.



3.8. attēls. Klīniskais gadījums.

62 g.V., kreisās puses hemisindroms, runas traucējumi 2 h, a – MTT karte, b – CBF karte, c – CBV karte. Visās 3 kartēs redzams neatgriezenisks *core* bojājums bazālo gangliju apvidū, bet ap to *penumbra* zona, kas parāda vizuālu neatbilstību starp CBF un CBV karti un kvantitatīvu neatbilstību starp CBV un MTT karti.

Ja prevalē nekrozes zona – trombolīzes terapija nav mērķtiecīga, jo pastāv augsts hemorāģijas risks pie plaša bojājuma >1/3 no a. cerebri media apasiņošanas teritorijas – trombolīzes terapija ir kontrindicēta [*Hacke et al.*, 2008].

Pašreiz ir rekomendācijas ar 2. līmeņa pierādījumiem, ka *core/penumbra* nesakritība ir svarīga rekanalizācijas ārstēšanas taktikas izvēlē pacientiem pēc 3 stundu un 6 stundu robežlaika intravenozai un intraarteriālai trombolīzei [*Garcia-Bermejo et al.*, 2012].

3.7.7. Topogrāfiska CT attēlu izvērtēšana, insulta apjoma noteikšana

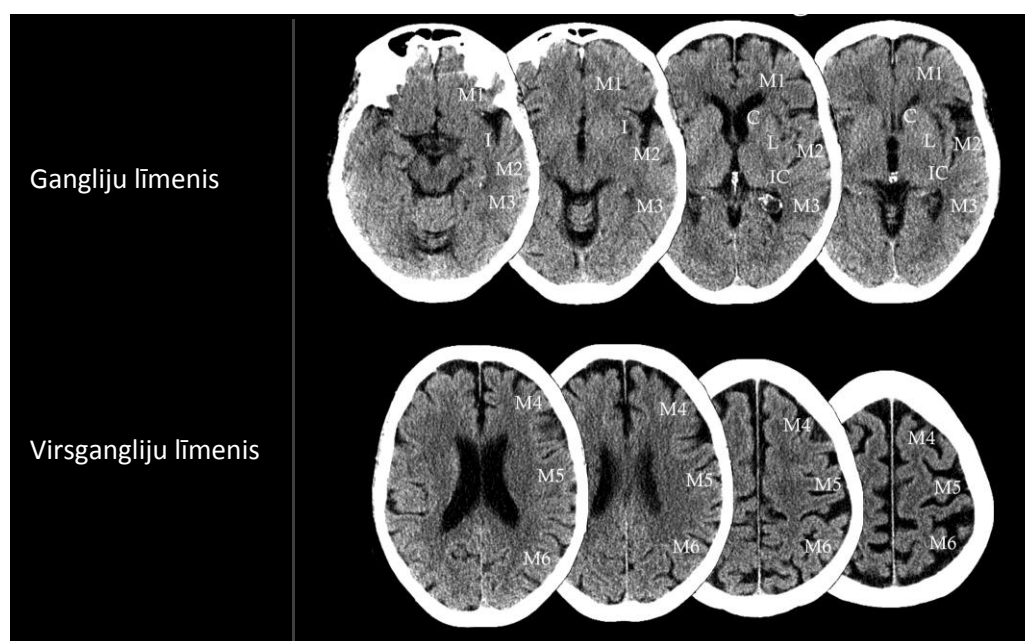
Agrīnu išēmisku izmaiņu apjoms bezkontrasta CT ilgstoši ir bijis svarīgs aspekts terapijas taktikas izvēlē [Barber *et al.*, 2000].

Trombolīze palielina laba iznākuma iespēju pacientiem, kuriem hipodensa zona CT izmeklējumā ir mazāka kā 1/3 daļa no ACM apsiņošanas teritorijas [Hill *et al.*, 2003]. Tilpuma noteikšana ar 1/3 pieeju ir grūti realizējama ikdienas praksē. Lai standartizētu vērtētās akūtas išēmijas izmaiņas smadzeņu priekšējās cirkulācijas baseinā bezkontrasta CT izmeklējumā ar viegli atkārtojamu vērtējumu punktu sistēmu tika izveidota Alberta Insulta Programmas Agrīna CT skala jeb ASPECTS (angliski: *Alberta Stroke Program Early CT Score*) [Pexman *et al.*, 2001].

ASPECTS ir 10 punktu kvantitatīva topogrāfiska CT attēlu vērtēšana. ASPECTS skalā vērtē 2 standartizētus reģionus ACM teritorijā aksiālā plaknē: bazālo gangliju līmenī, kur redz thalamus, bazālos kodolus un nucleus caudatus, un virs gangliju līmenis, kur redz corona radiata un centrum semiovale.

Visos griezumos jāizvērtē - vai konkrētā struktūra ir iesaistīta. Patoloģija jāredz vismaz 2 sekojošos griezumos.

Lai aprēķinātu ASPECT skalā, 1 punktu atņem no 10 par jebkuru akūtas išēmijas pazīmi katrā no apvidiem, respektīvi, normāla atradne ir 10 punkti, totāls teritoriāls bojājums - 0 punkti.

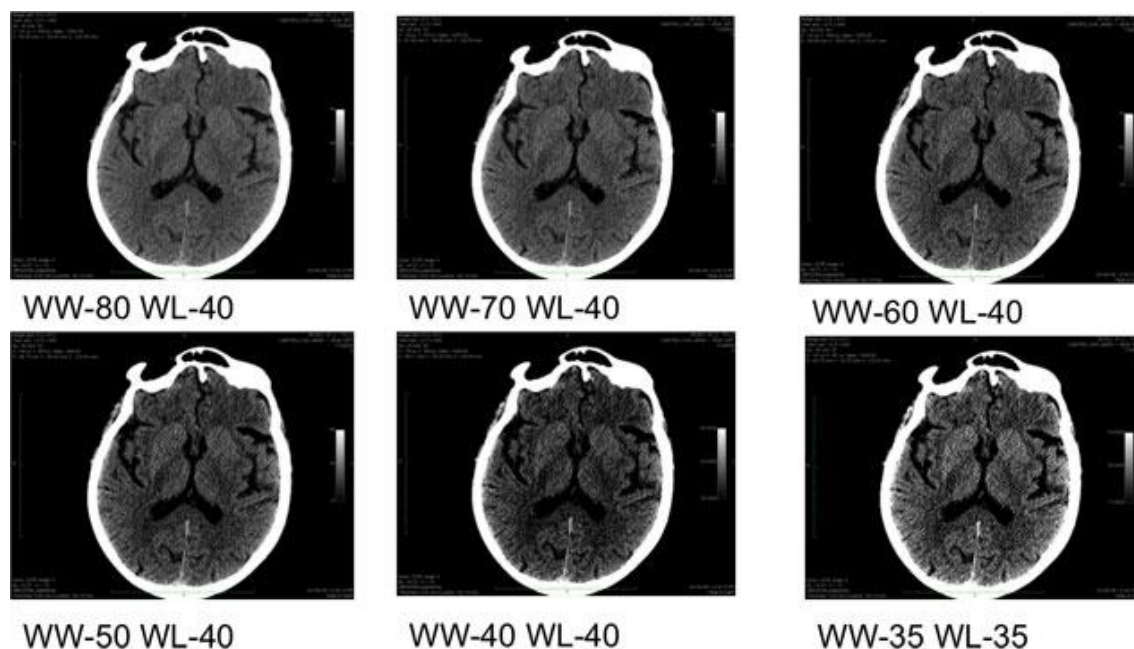


3.9. attēls. ASPECTS reģioni ACM teritorijā CT bezkontrasta izmeklējumā aksiālā plaknē gangliju un virsgangliju līmeņos (attēls no *ASPECTS in Stroke* mājas lapas).

Aksiālā CT izmeklējumā punktu apzīmējums ASPECTS ir sekojošs: C - Caudatus, I - Insula, IC - Capsula interna, L - nucleus lentiformae, M1 - Priekšējā garoza ACM, M2 - Laterālā ACM garoza, M3 - Mugurējā ACM garoza, M4, M5, M6 ir priekšējā, laterālā un mugurējā ACM garoza tūlīt virs M1, M2 and M3, rostrāli pret bazāliem ganglijiem. Subkortikālās struktūras veido 3 punktus (C, L, un IC). ACM garoza veido 7 punktus (insula, M1, M2, M3, M4, M5 un M6) – skat. 3.9. attēlu.

ASPECTS skala ir droša un viegli atkārtojama ar zemu inter- un intra- personu variabilitāti [Coutts *et al.*, 2004]. Pastāv ierobežojumi interpretācijā: ASPECTS vērtējums ir ierobežots ACM teritorijā; ir grūti interpretēt M2 reģionu artefaktu dēļ; robežbaseinu infarkti ir grūti vērtējami, subkortikālu un vecuma saistītu baltās vielas izmaiņas un vāja izmeklējuma kvalitāte var radīt kļūdainu ASPECTS vērtējumu [Muir *et al.*, 2007].

Bezkontrasta CT standarta logu iestatījumi ASPECTS izvērtēšanai ir 80 HV platums un 40 HV līmenis, iesaka lietot labāk nestandarta šauru logu un līmeņa iestatījumus - centrēti aptuveni 35 HV platums un 40 HV līmenis. Šādu iestatījumu priekšrocība ir jūtīgāka akūta insulta radīto izmaiņu atklāšanai, salīdzinot ar standarta logu, bet specifiskuma rādītāji un patērētais laiks nemainās.



3.10. attēls. Dažādi logu iestatījumi bezkontrasta CT attēliem, no kuriem informatīvākais gangliju bojājuma noteikšanā ir (WW 45-35 and WL 45-35), (attēls no ASPECTS in Stroke mājas lapas).

Pirmās 3 stundas pēc akūta insulta sākuma, pamata ASPECTS vērtības apgriezti korelē ar NIHSS smagumu un funkcionālā iznākuma smagumu (Demchuk, 2005; Tei, 2007). ASPECTS ≤ 7 norāda uz izteiktu smadzeņu bojājumu ACM teritorijā un korelē ar vāju funkcionālu iznākumu un simptomātisku intracerebrālu hemorāģiju [Dzialowski et al., 2006; Weir et al., 2006]. ASPECT vērtības 8-10 vairākos pētījumos tika saistītas ar lielāku intravenozas trombolīzes efektu [Hill et al., 2006].

Pēdējo gadu pētījumos ir apstiprināta ASPECTS sistēmas lietderība arī mugurējās cirkulācijas baseinu patoloģijas apjoma noteikšanā [Puetz et al., 2009; Tei et al., 2010].

ASPECTS skala ir piemērojama arī CTA pamata attēliem un CT perfūzijas CBV attēliem ar augstu precizitāti un labu korelāciju gan starp metodēm, gan klīnisko ainu [Aviv et al., 2007; Lin et al., 2008, 2009].

MR metodes priekšrocība ir spēja izmērīt pilnu bojājuma apjomu un izteikt to mililitros, bet tā kā CT perfūzijā iespējams ietvert daļēju smadzeņu apjomu, ASPECTS skala tiek vērtēta kā optimāla bojājuma apjoma vērtēšanai un labi piemērota salīdzinājumam ar kontroles CT izmeklējumu.

3.8. Neuroloģiskā un fizioloģiskā stāvokļa izvērtēšana

Neuroloģiskā un somatiskā stāvokļa izvērtēšana ir nepieciešama, lai noteiktu cerebrālā infarkta radīto neuroloģisko deficītu, kā arī lai izvērtētu potenciāli piemērotāko ārstēšanas veidu un plānotu rehabilitāciju. Šo stāvokli vērtē gan slimības sākumā, gan tās gaitā. Ir izstrādātas vairākas kritēriju skalas, kas ļauj jau slimības sākumā prognozēt slimības iznākumu un izteikti pozitīvi korelē ar slimības gaitu. Visbiežāk ikdienas praksē CI gadījumos Latvijā tiek pielietotas Nacionālā Veselības Institūta Insulta skala (angliski: *National Health Institute Stroke Scale - NIHSS*) un Modificētā Rankina skala (angliski: *modified Rankin scale - mRS*), kā arī izteikti smagas klīniskās ainas gadījumos un mugurējās cirkulācijas baseinam Glāzgovas komas skala (GKS).

3.8.1. Nacionālā Veselības Institūta Insulta skala (National Health Institute Stroke Scale - NIHSS)

NIHSS ir 15 sadaļu neuroloģiskā stāvokļa izvērtēšanas skala, lai novērtētu akūta cerebrāla infarkta simptomātiku ar apziņas traucējumiem, acu kustību traucējumiem,

redzes lauku ierobežojumiem, sejas motoro disfunkciju, ekstremitāšu motoro un sensoro disfunkciju, traucētas koordinācijas (ataksiju), valodas (afāziju), runas (dizartriju), anozognoziju. Vērtēšana ilgst aptuveni 5 līdz 8 minūtēm. Vērtē katru parametru no 3 līdz 5 punktiem, 0 atbilst normālai atradnei, un nav pieļaujami netestējami parametri. [Lyden *et al.*, 1999, 2001], (skatiet pielikumā pacienta anketas klīnisko daļu - 2. pielikums).

NIHSS skala tika izveidota, lai novērtētu atšķirības klīniskos pētījumos, bet pieaug tās pielietojums pacientu aprūpē lai sākotnēji vērtētu insulta simptomus un plānotu pēchospitalizācijas aprūpi [Brott *et al.*, 1989].

Kopā skalā var būt vērtība no 0 līdz 42, augstāki skaitļi atspoguļo smagāku simptomātiku [Brott *et al.*, 1989], tomēr nereti lieto saīsinātas vai modificētas skalas. Insulta smagumu vērtē pakāpēs pēc NIHSS skaitļa. Smags neiroloģisks defekts tiek raksturots ar skaitli virs 25, savukārt viegls neiroloģisks deficīts ar skaitli līdz 5 (skat. tabulu).

3.5. tabula

Insulta smaguma pakāpes pēc NIHSS iestājoties [Brott *et al.*, 1989].

≥ 25	Izteikts, smags neiroloģisks defekts
15-24	Smags neiroloģisks defekts
5-14	Viegls līdz vidēji smags neiroloģisks defekts
< 6	Viegls neiroloģisks defekts

NIHSS skalas parametrus izvērtē slimības sākumā, lai noteiktu insulta smagumu jau pirmajās stundās un turpmākos vērtēšanas termiņus nosaka katra insulta vienība individuāli (2 stundas pēc ārstēšanas, 24 stundas pēc ārstēšanas, izrakstoties, u.c.)

Pacienti ar iznākuma skalu no 6-13 ballēm nepieciešama agrīna rehabilitācija stacionārā un pārsniedzot 14 balles ilgstoša rehabilitācija [Schlegel *et al.*, 2003].

Tomēr jāņem vērā, ka arī NIHSS vērtēšanā var veidoties interpretācijas kļūdas ļoti smagas norises akūta insulta slimniekiem, jo daudzi skalas parametri nav izvērtējami. Tos var izvērtēt retrospektīvi, bet svarīgāka ir aktuāla izvērtēšana attiecīgā brīdī [Muir *et al.*, 1996]. Tādēļ NIHSS vērtēšanai izstrādāta īpaša metodika un vairākās valstīs tiek prasīta sertifikācija šīs skalas lietošanai.

3.8.2. Modificētā Rankina skala (mRs)

Modificētā Rankina skala tiek pielietota, lai klasificētu pacienta nespējas pakāpi, iespējams vērtējums no 0 līdz 6 ballēm, sākot no asimptomātiskas līdz letālam iznākamam.

3.6. tabula

Modificētā Rankina (mRs) skala (adaptēts no Bonita et al., 1988)

Punktu skaits	Funkcionālā stāvokļa apraksts
0	Simptomu pilnīga neesamība
1	Nenozīmīgs funkcionāls ierobežojums; pacients ir spējīgs patstāvīgi veikt ikdienas darbus
2	Neliela funkcionāla nespēja; pacients nav spējīgs veikt visus ikdienas darbus, bet ir spējīgs sevi apkopt
3	Mērena funkcionāla nespēja; pacients ir spējīgs pielāgoties ikdienas darbiem, neprasot būtisku apkārtējo palīdzību
4	Mēreni smaga funkcionāla nespēja, pacients nevar patstāvīgi pārvietoties un sevis apkopšanai ir nepieciešama apkārtējo palīdzība
5	Smaga funkcionāla nespēja, pacients ir guļošs un ir nepieciešama ikdienas aprūpe
6	Nāve

3.9. Akūta insulta ārstēšanas metodes

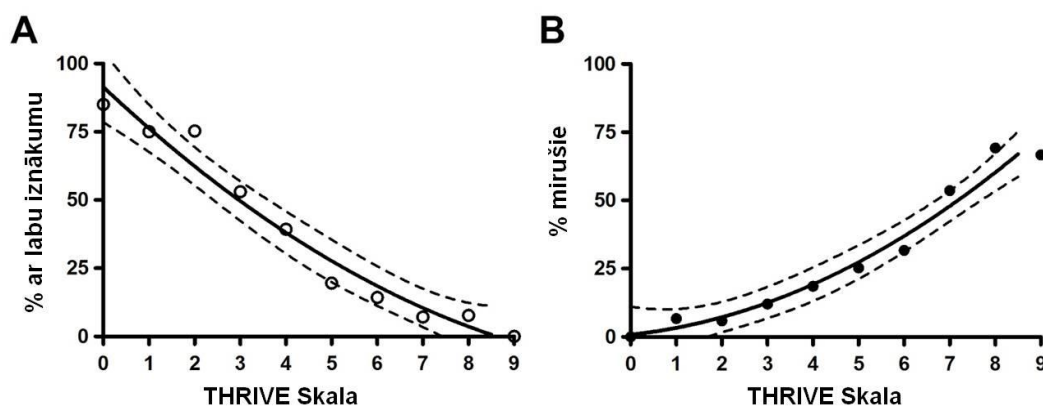
Pēdējos gados pateicoties rekanalizācijas terapijas, kā arī Insulta vienību izveidei – būtiski mainījies insulta ārstēšana. Akūtam insultam nepieciešama neatliekama ārstēšana pēc iespējas drīzākā laikā, lai mazinātu išēmiskās izmaiņas smadzenēs, kuras progresē ar katru minūti. Pareiza insulta iemeslu izvērtēšana, patofizioloģija un asinsvadu stāvoklis nosaka piemērotāko terapijas izvēli un uzlabo prognozi. Diagnostikas un ārstēšanas pieejamība 6 stundu laikā pēc simptomu sākuma ievērojami samazina invaliditāti (18%) un saīsina hospitalizācijas laiku [Govan et al., 2008]. Mūsdienīga aktīvā insulta ārstēšana notiek multidisciplinārās Insulta vienībās – specializētās stacionāra nodaļās ar pacientu vitālo rādītāju un neiroloģiskā stāvokļa monitorēšanas, plašām diagnostikas, terapijas un agrīnas rehabilitācijas iespējām [Govan et al., 2008].

Ārstēšanas pamatā ir 2 koncepcijas: akūtā stāvokļa ārstēšana un atkārtotas epizodes novēršana (prevencija). Akūtai cerebrāla infarkta ārstēšanai ir 2 paveidi: vispārējā un specifiskā terapija (medikamentoza vai rekanalizācijas) [Govan *et al.*, 2008].

Vispārējā cerebrāla infarkta terapija ietver akūtā perioda medikamentus, kas regulē vitālos rādītājus (sirdsdarbību, arteriālo asinsspiedienu u.c.). Terapijas laikā tiek mazināti faktori, kas sekmē neironu bojāeju (hipoksija, hipertensija, hipotensija, dehidratācija, hiperglikēmija u.c.), vitālo rādītāju monitorēšana dod iespēju pamanīt šīs pazīmes ātrāk [Govan *et al.*, 2008].

Specifiskā ārstēšana ietver (1) rekanalizācijas metodes (intravenoza vai intraarteriāla trombolīze un mehāniska trombektomija), kuras tiek lietotas kopš 1995. gada, endovaskulārā rekanalizācija kopš 1999. gada un (2) medikamentozu terapiju (ar sekundārās profilakses preparātiem - antiagregantiem (aspirīns, klopidoģrels), antihipertensīviem medikamentiem, antikoagulantiem (heparīns), tūsku samazinošiem preparātiem (mannitols), antitrombotiskiem medikamentiem un statīniem [Baigent *et al.*, 2009; Gubitz *et al.*, 2008].

Par potenciālo insulta ilgtermiņa pozitīvo iznākumu un riska faktoru ietekmi uz rezultātu lemj pirms rekanalizācijas procedūras, izmantojot Totāla veselības riska skalu asinsvadu notikumu gadījumā jeb THRIVE skalu (*angliski: totaled health risks in vascular events score - THRIVE score*), kurā vērtē sekojošus parametrus: pacienta vecumu, NIHSS skalas vērtību, un riska faktorus: arteriālu hipertensiju, cukura diabētu, ātriju fibrilāciju [Kamel *et al.*, 2012].



3.11. attēls, THRIVE skalas sakarība ar klīniski labvēlīgu vai nelabvēlīgu iznākumu (%)*
 Jo skalas lielāka vērtība, jo sliktāks iznākums un lielāks letālo iznākumu īpatsvars,
 *adaptēts no Kamel *et al.*, 2012

Skalas vērtību nosaka no 0 līdz 9 ballēm, 9 balles atbilst potenciāli nelabvēlīgai prognozei, 0 balles labvēlīgai prognozei (skat. 3.11. attēlu) NIHSS vērtības dod maksimāli līdz 4 punktiem (≥ 21), vecums līdz 2 punktiem (≥ 80 gadiem) un par katru riska faktoru 1 punkts. Vecākiem pacientiem ar vairākiem riska faktoriem iespējamība potenciāli labvēlīgam iznākuma ir mazāka kā jauniem pacientiem bez riska faktoriem. Minētā skala pamatota ar *MERCI*, *VISTA* un *NINDS t-PA* pētījumu datiem un izvēlēta rekanalizācijas metode neietekmē *THRIVE* skalas rezultātu [Kamel et al., 2012].

Tāpat aktīvi tiek pētīta trombolīze ar vienlaicīgu ultrasonogrāfijas kontrastvielas izmantošanu, lai varētu precīzāk spriest par asinsvada rekanalizācijas pakāpi neinvazīvā ceļā un bez jonizējoša starojuma ietekmes [Bivard et al., 2013].

3.9.1. Intravenoza trombolīze

Trombolītiskas terapijas pamatuzdevums ir panākt agrīnu arteriālās plūsmas atjaunošanos, lai saglabātu reversibli bojātos nervu audus išēmijas *penumbra* zonā, izmantojot relatīvi drošu rekanalizējošu vielu [Eiropas Insulta organizācijas vadlīnijas, 2011].

Starptautiskās cerebrāla infarkta ārstēšanas vadlīnijas ESO (angliski: *European Stroke Organization*) AHA/ASA (angliski: *American Heart/Stroke Association*), NICE (angliski: *National Institute for Health and Care Excellence*), FDA (angliski: *The United States Food and Drug Administration*) ir apstiprinājušas lietošanai rekombinanto audu plazminogēna aktivatoru (rt-PA) kā pirmās līnijas ārstēšanas metodi akūta išēmiska insulta pacientiem. NINDS (angliski: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) pētījums pierādīja, ka rt-PA terapija 3 stundu laikā palielināja labvēlīgu iznākumu 11-13% pacientu. Salīdzinot ar placebo kontroles grupu, lietojot trombolīzi bija par 30% lielāka iespēja minimālai invaliditātei 3 mēnešus pēc insulta, neskatoties uz lielāku iespēju simptomātiskai cerebrālai hemorāģijai [NINDS pētījumu autoru grupa, 1997]. Komplikāciju riska dēļ šo ārstēšanu drīkst pielietot tikai zinoši speciālisti un vēlākos pētījumos (angliski: *European Cooperative Acute Stroke Study - ECASS I un ECASS II*, 1999) netika konstatēta palielināta labvēlīga iznākuma iespēja uzsākot terapiju līdz 6 stundām [Dzialowski et al., 2006]. Eiropā šāds ārstēšanas pielietojums apstiprināts pamatojoties uz randomizētu multicentru pētījumu SITS-MOST (angliski: *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), kurā piedalījās 6483

pacienti no 14 valstīm, no tiem 54,8% ārstēto pacientu pēc 3 mēnešiem spēja patstāvīgi sevi apkopt un hemorāģiskas komplikācijas bija sastopamas līdz 7-8% gadījumu [Wahlgren et al., 2007] un tā kā ECASS III (2008) pētījumā tika konstatēta ticama terapijas efektivitāte līdz 4-4,5 stundām kopš simptomu sākuma [Hacke et al., 2008], tad pēdējās Eiropas Insulta organizācijas un pēc gada arī AHA/ASA vadlīnijās šis laika loga limits tika paplašināts līdz 4,5 stundām.

Ja ir izvēles iespējas, tad pirmkārt vērtē pacienta atbilstību intravenozas trombolīzes veikšanas kritērijiem un uzsāk ārstēšanu pēc iespējas ātrāk. Ja radioloģiskie izmeklējumi (CTA) parāda lielo asinsvadu un proksimālu intrakraniālo asinsvadu oklūziju - izvērtē endovaskulāru pieeju kā primāro metodi vai plāno savienoto ārstēšanu kopā ar intravenozu trombolīzi [Jauch et al., 2013].

Intravenozu trombolīzi veic devā 0,9 mg/kg svara, maksimāli 90 mg, ar 10% devas bolus veidā, atlikušo devu ievadot 60 min laikā līdz 4,5 stundām kopš saslimšanas sākuma [EFNS vadlīnijas, 2011].

3.9.2. Intraarteriāla trombolīze

Prourokināzes pielietojums intraarteriāli pie ACM oklūzijas tiek uzskatīts par drošu līdz 6 stundām kopš simptomu sākuma (PROACT II pētījums) [del Zoppo et al., 1998]. Šo ārstēšanu ikdienas praksē pielieto reti, pārsvarā *a. basilaris* oklūzijas gadījumos, jo nepieciešama invazīva selektīva angiogrāfiska izmeklēšana neatliekamā etapā.

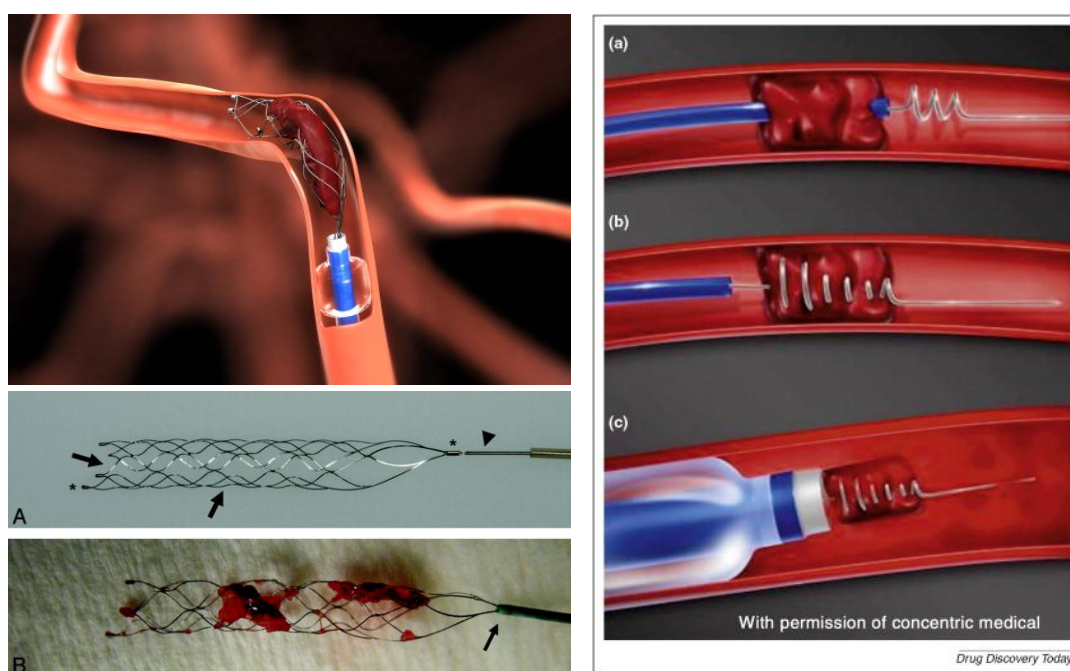
Ir pieļaujamas terapijas kombinācijas, uzsākot lokālā centrā intravenozu trombolīzi, ar iespēju turpināt intraarteriālu trombolīzi vai trombektomiju specializētā centrā, tomēr Latvijā šī ārstēšanas pieeja netiek lietota ikdienas praksē.

Pašreiz notiek pētījumi ar jauniem trombolītiskiem preparātiem, piemēram, Desmoteplāze, ar iespējamu terapeitiskā loga paplašinājumu tuvākajā nākotnē [Clinical trials NCT00856661].

3.9.3. Mehāniska trombektomija

Intravenozas sistēmiskas trombolīzes iespējas pacientiem ar smagu akūtu insultu un lielo asinsvadu oklūziju ir ierobežotas. Mehāniska trombektomija ir potenciāli efektīvā atbalsta terapija šādos gadījumos [Hussain et al., 2012].

Mehāniska trombektomija ir salīdzinoši jauna metode akūta insulta agrīnā ārstēšanā. Trombektomijas laikā slēgtais asinsvada segments tiek kanulēts ar vadītāja stiegru un tad ir iespēja pielietot trombektomijas sistēmu. Vēsturiski tika izmantota cilpa („laso” tipa), pēdējos gados vairāk izmanto 2. paaudzes aspirācijas (*MERCI*, *Penumbra* u.c.) un 3. paaudzes stenta sistēmas (*Solitaire*, *Trevo*) tromba ekstrakcijai (skat. 3.12. attēlu) [Bose *et al.*, 2008; Castano *et al.*, 2010] - pēdējās tiek uzskatītas par visprogresīvākajām, ar īsāko procedūras laiku un labiem klīniskiem rezultātiem [Brekenfeld *et al.*, 2011; Broderick *et al.*, 2013; Nogueira *et al.*, 2012; Saver *et al.*, 2012].



3.12. attēls. Mehāniskas trombektomijas (rekanalizācijas) ierīces: stenta tipa - *Solitaire* (A,B,C) un aspirācijas tipa - *Merci* (D) (attēli no www.sciencedirect.com).

Lai vērtētu rekanalizāciju un reperfūziju intrakraniāli pirms un pēc trombektomijas - tiek izmantotas vairākas parametru skalas - TIMI (angliski: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*), TICI (angliski: *Thrombolysis in Cerebral Infarction*) [Soares *et al.*, 2010], no kurām Latvijā pielieto TICI skalu (skat. 3.7. tabulu un 3.13. attēlu). Atradne tiek iedalīta 6 pakāpēs, kur vērtība 0 nozīmē asinsplūsmas iztrūkumu un 3 atbilst pilnvērtīgai perfūzijai visā asinsvada apasiņošanas teritorijā.

Pirmkārt tiek vērtēta primārās artērijas oklūzija, distālo zaru kontrastējums aiz oklūzijas vietas, jo primārais trombs var fragmentēties, veidojot emboliju distālos zarus.

Vērtē antegrādo plūsmu (ieskalošanos un izskalošanos, angliki: *wash-in and wash out*) un retrogrādo plūsmu, ko nodrošina kolaterāles. Kapilārā perfūzijas asinsplūsma var nebūt pilnvērtīga arī pēc pilnīgas proksimālas rekanalizācijas, sakarā ar lokālām izmaiņām cerebrāla infarkta audos, tāpat arī rekanalizācijas trūkums ne vienmēr atspoguļo reperfūzijas deficītu kolaterālās kompensācijas rezultātā, līdz ar to rekanalizācija ne vienmēr nozīmē reperfūziju [Soares *et al.*, 2010].

3.10. tabula

TICI skala smadzeņu asinsvadu rekanalizācijai un reperfūzijai (modificēta no Noser *et al.*, 2005)

TICI skala smadzeņu reperfūzijai (trombolīze cerebrāla infarkta gadījumā)

0 = nav perfūzijas aiz oklūzijas

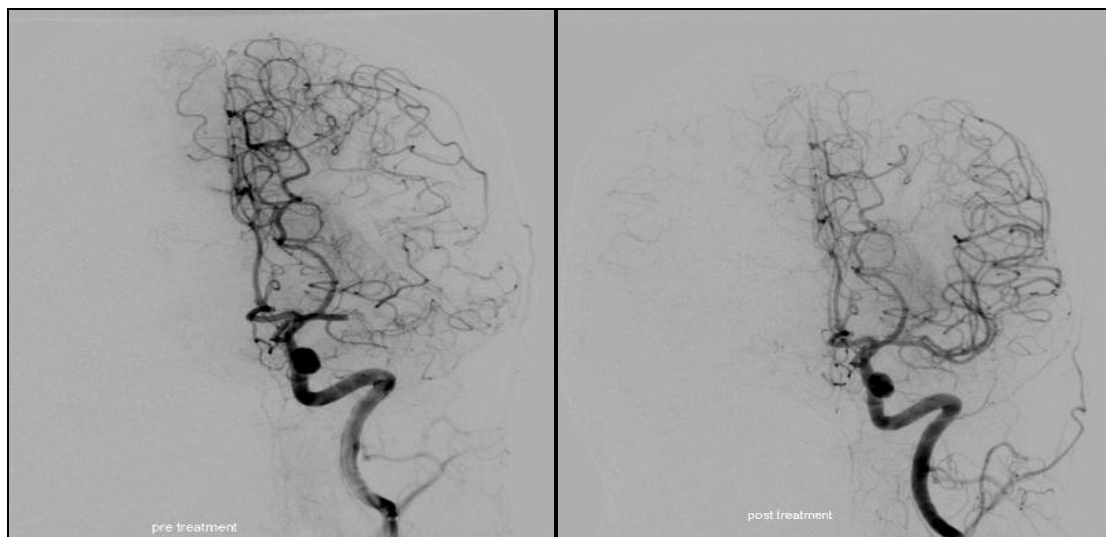
1 = penetrācija, bet ne perfūzija. Kontrastvielas penetrācija pēc iniciālas obstrukcijas, ar minimālu kontrastu distāli

2a = daļēja perfūzija, nepilnīgs distālo zaru kontrastējums < 50% no teritorijas

2b = daļēja perfūzija, nepilnīgs distālo zaru kontrastējums < 50%-99% no teritorijas

2c = gandrīz pilnīga perfūzija bez redzama tromba, bet kavēts kontrastējums

3 = Pilnīga perfūzija, t.sk. distālie zari visā teritorijā N apjomā



3.13. attēls. Digitālā subtrakcijas angiogrāfija 64 g.v. vīrietim.

A – ACM sin oklūzija M1 segmentā distāli (TICI 0), B - pēc rekanalizācijas vērojama pilnīga rekanalizācija un reperfūzija (TICI 3).

Endovaskulārā pieeja rekanalizē lielos asinsvadus labāk kā intravenoza trombolīze, bet šī metode saistāma ar atliktu ārstēšanas sākumu sakarā ar pacienta nogādāšanu specializētā centrā [Broderick *et al.*, 2013]. Trombektomija ir invazīva metode, ar

hemorāģijas risku, potenciālu asinsvada bojājuma vai papildus asinsrites traucējumu risku, tādēļ pastāv stingri kritēriji šīs metodes pielietošanai klīniskā praksē.

2013. gadā tika publicēti randomizēti pētījumi (IMS III, 2013; SYNTHESIS Expansion, 2013) [Broderick *et al.*, 2013; Ciccone *et al.*, 2013] par intravenozas trombolīzes un dažādu endovaskulāru ārstēšanas pieeju salīdzinājumu. Daļa no šiem pētījumiem tika realizēta arī vairākos Eiropas centros. Rezultāti liecina, ka mehāniska trombektomiju nevar uzskatīt par pārāku salīdzinot ar intravenozu trombolīzi, vērtējot funkcionālo iznākumu pēc 90 dienām un lielo asinsvadu oklūziju gadījumos, tomēr abas metodes uzskatāmas par vienlīdz drošām. Pētījumos iegūtie dati uzskatāmi par pretrunīgiem, jo tika atlikta piekļuve agrīnai trombektomijai sakarā ar uzsāktu intravenozo trombolīzi pirmās 40 minūtes IMS III pētījumā, kā arī SYNTHESIS Expansion pētījumā netika veikta asinsvadu attēldiagnostika pirms randomizācijas, kas varēja ietekmēt rezultātu par sliktu endovaskulārai terapijai. Pastāv uzskats, ka joprojām nepieciešami turpmāki pētījumi mehāniskas trombektomijas indikāciju vērtēšanai un efektivitātes salīdzinājumam ar citiem ārstēšanas veidiem cerebrāla infarkta gadījumā [Broderick *et al.*, 2013; Ciccone *et al.*, 2013].

Lielākā daļa no trombektomijas ierīcēm ir pētītas pacientiem, kuri pārsniedza ārstēšanas laika logu vai kuriem bija kontrindicēta trombolīze. Rekanalizācijas pakāpe bija augstāka nekā iepriekšējos ziņojumos par trombolizētiem pacientiem, un ka iznākums bija labāks pacientiem ar agrīnu asinsvadu rekanalizāciju, un mirstība pieauga, ja rekanalizācija nebija sasniedzama [Rha *et al.*, 2007]. Tā kā šajos pētījumos tika iekļauti pacienti ar klīniski smagas norises insultu, tad ir grūti salīdzināt datus ar kontrolētiem klīniskiem pētījumiem par Intravenoza trombolīzi. Pastāv korelācija starp iznākumu un laiku, kad uzsākta ārstēšana, tādēļ precīzi nav zināms, vai pēc rekanalizācijas seko patiesa reperfūzija. Tāpat tiek diskutēts par anestēzijas veida (sedācija vai vispārēja anestēzija) ietekmi uz procedūras norisi, laiku līdz rekanalizācijai un klīnisko iznākumu [Abou-Chebl *et al.*, 2010; Jumaa *et al.*, 2010], kam nepieciešami papildus randomizēti pētījumi.

Nesen sākts pētījums SWIFT PRIME, kur tiek salīdzināta Solitaire stenta sistēma un placebo randomizētās grupās pēc pilnas devas intravenoza trombolīzes, rezultāti vēl nav pieejami [Clinical Trials, NCT01657461].

Pašreiz trombektomijas piemērošanas kritēriji pēc dažādiem literatūras datiem ir sekojoši:

- 1) Eiropas Insulta organizācijas (ESO) vadlīnijas nerekomendē trombektomiju pielietot ikdienā, tomēr veicot rūpīgu pacientu atlasu pēc noteiktiem kritērijiem, šo metodi var iekļaut akūta insulta pacientu aprūpē iestādes protokolā.
- 2) akūta išēmiska insulta klīniskie simptomi (defekts ar neiroloģisku nespēju);
- 3) pēc trombolīzes CI gadījumā ar TICI 0 vai TICI 1 bojājumu priekšējā cirkulācijas baseina proksimālos asinsvados (a. cerebri media M1 vai M2 segments), *A.carotis interna* intrakraniālais un terminālais segments, t.s. T oklūzija;
- 4) klīnisko simptomu ilgums līdz 8 stundām;
- 5) neiroloģiskais stāvoklis vērtēts ar NIHSS ≥ 8 un ≤ 30 un (mRS) ≤ 2 pirms insulta.

Ja insulta ilgums ir līdz 4,5 stundām, tiek piemērots viens no sekojošiem protokoliem: a) savienojuma (angliski: *bridging*) protokols (ārstēšanu uzsāk ar intravenozu trombolīzi un turpina ar intraarteriālu trombolīzi (maksimāli līdz 0,9mg/kg) līdz trombektomijai; b) kā turpinājums nerezultatīvai intravenozai trombolīzei 30 minūšu laikā vai c) tieša intraarteriāla ārstēšana.

Saskaņā ar līdz šim publicētiem datiem, endovaskulāras procedūras hemorāģijas risks un ar procedūru saistīto komplikāciju risks neatšķiras pacientiem, kuriem ir vai nav veikta intravenoza trombolīze pirms trombektomijas. Saglabājas labs klīniskais iznākums, izņemot iekšējās miega artērijas totālas oklūzijas gadījumā neveiksmīgas intravenozas trombolīzes gadījumos. Kopumā ir tendence uz samazinātu mirstību pie ārstēšanas veidu kombinācijas [*Shi et al.*, 2010].

Kontrindikācijas trombektomijai:

- 1) zināma jodu saturošu vielu (kontrastvielas) alerģija;
- 2) neiroloģiskais stāvoklis vērtēts ar NIHSS > 30 vai koma;
- 3) INR līmenis pārsniedz 3,0, uz Varfarīna terapijas fona;
- 4) trombocīti $< 30,000$;
- 5) glikoze > 400 mg/dL;
- 6) nav zināms saslimšanas laiks;
- 7) miokarda infarkts vai infekcijas (sepsis, endokardīts);
- 8) artēriju izmaiņas vai anatomiskas īpatnības, kas neļauj piekļūt mērķa asinsvadam (cilpas, fetāla tipa attīstības varianti, hroniskas oklūzijas).

- 9) Angiogrāfijā pierādītas miega artēriju disekcijas, pilnīga miega artērijas oklūzija vai vaskulīts;
- 1) stenoze proksimāli no trombozes vietas, kas apdraud tromba ekstrakcijas iespēju;
- 2) hemorāģijas pazīmes galvas smadzenēs, intrakraniāla arteriovenoza malformācija vai aneirisma;
- 3) agrīni diferencējamas izmaiņas CT $> 1/3$ no ACM apasiņošanas teritorijas vai pēc ASPECT skalas ≤ 6 vai pēc MR difūzijas uzsvērtā attēla atradnes.

PENUMBRA trombektomijas sistēmas prospektīvs pētījums parādīja, ka 125 pacientiem 8 stundu laikā kopš simptomu sākuma rekanalizācijas biežums sasniedza 82%, no tiem 87% TICI kritērijs pēc procedūras bija 2 un 3. Simptomātiskas intrakraniāla hemorāģijas sastopamība 10%. Modificētā Rankina skalas vērtību ≤ 2 konstatēja 41% pacientu. Līdz ar to pierādīts, ka *PENUMBRA* aspirācijas sistēma ir efektīva akūta insulta pacientiem līdz 8 stundām kopš saslimšanas sākuma, ja viņiem ir kontrindicēta vai jāpārtrauc intravenoza trombolīze [Hussain et al., 2012].

MERCI sistēma rekanalizē asinsvadus 30-60% gadījumu, *TREVO* sistēma 86% gadījumu, *Solitarie* sistēma 68% gadījumu, kas pārsniedz dabiskā ceļā notiekošo [Smith et al., 2008; *TREVO2*, 2012; *SWIFT*, 2012]. Intraarteriāla trombolīze uzlabo rekanalizāciju par 69%. Klīniskie rezultāti ir labāki un mirstība ir mazāka, ja asinsvadu rekanalizē pēc iespējas ātrākā laikā. Mērķa asinsvadu rekanalizācija ir neatkarīgs laba iznākuma sekmētājs, vērtējot vairāku parametru modeļus. [Eiropas Insulta Organizācijas vadlīnijas, 2008].

Zviedrijā, Karolinskas Insulta saskaņas konferencē 2010. gadā tika pārskatītas Eiropas Insulta organizācijas (angliski: *ESO – European Stroke Organization*) vadlīnijas, pamatojoties uz pierādījumiem balstītu praksi, jo līdz šim *ESO* vadlīnijās nebija ietverta mehāniska trombektomija.

Latvijā (Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā (KUS)) laika posmā no 2008. gada līdz 2012. gada oktobrim veiktas trombektomijas 144 akūta insulta pacientiem, vidēji 40-50 pacientiem gadā, ar labu klīnisku iznākumu, lietojot pēdējās paaudzes ierīces [K. Kupčs, 1. Latvijas Insulta kongress, 2012]. Pašreiz viennozīmīgi trombektomija jau ieņem nozīmīgu vietu akūta insulta ārstēšanā Latvijā gan Paula Stradiņa KUS, gan Rīgas Austrumu KUS.

4. MATERIĀLS UN METODES

4.1. Pacientu atlase

Pētījumā analizēti 297 pacienti, kuriem veikti 306 multimodāli datortomogrāfijas izmeklējumi, kas veikti laika posmā no 2011. gada jūnija līdz 2012. gada decembrim. Pētījumā iekļauti pacienti, kuriem stacionējot Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas uzņemšanas nodaļā vai atrodoties stacionārā konstatēts akūts neiroloģisks deficīts atbilstoši akūtam cerebrālam išēmiskam insultam jeb cerebrālam infarktā (CI), laika posmā līdz 6 stundām kopš simptomu sākuma, kā arī tie pacienti, kuriem saslimšanas laiks nav precīzi zināms. Katram pacientam veikti 3 izmeklējumi akūtā etapā P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūtā – bezkontrasta datortomogrāfija galvas smadzenēm, CT angiogrāfija, CT perfūzija. Kontroles radioloģisks izmeklējums tika veikts pēc 24 un vairāk stundām, izvērtējot klīniskās indikācijas. Sadarbībā ar P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Neiroloģijas klīniku tika iegūti klīniskie dati, dati par saņemto terapiju (standarta terapija, trombolīze vai mehāniska trombektomija) un iznākumu, pamatojoties uz 20B. nodaļas pacientu slimības vēsturēm un izrakstiem Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Medicīnas arhīvā.

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

Pētījumā veikti multimodāli datortomogrāfijas izmeklējumi laika posmā no 2011. gada jūnija līdz 2012. gada decembrim. Katra multimodāla izmeklējuma reize tika uzskatīta kā atsevišķs gadījums arī tiem 9 pacientiem, kuriem bija atkārtoti CI pētījuma perioda laikā, no šiem pacientiem 8 indivīdiem CI bija 2 reizes, kas veidoja kopā 16 epizodes un vienam pacientam 3 reizes, respektīvi kopā 19 gadījumi.

4.1.1. Iekļaušanas kritēriji pētījumā

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

- 1) Klīniskie kritēriji (pēkšņi neiroloģisks deficīts atbilstoši akūtam išēmiskam insultam (ar hemisindromu, runas, redzes, koordinācijas traucējumiem, u.c.)) akūtas uzņemšanas etapā vai hospitalizācijas laikā, neatkarīgi no dzimuma

un vecuma, laika posmā līdz 6 stundām kopš slimības sākuma, kā arī pacienti ar nezināmu saslimšanas laiku un t.s. „pamošanās insultu” (ja pacientam pirms nakts miega nav bijuši neiroloģiska deficīta simptomi). Pētījumā iekļauj pacientus ar neiroloģiskā stāvokļa vērtējumu pēc skalas NIHSS ≥ 1 .

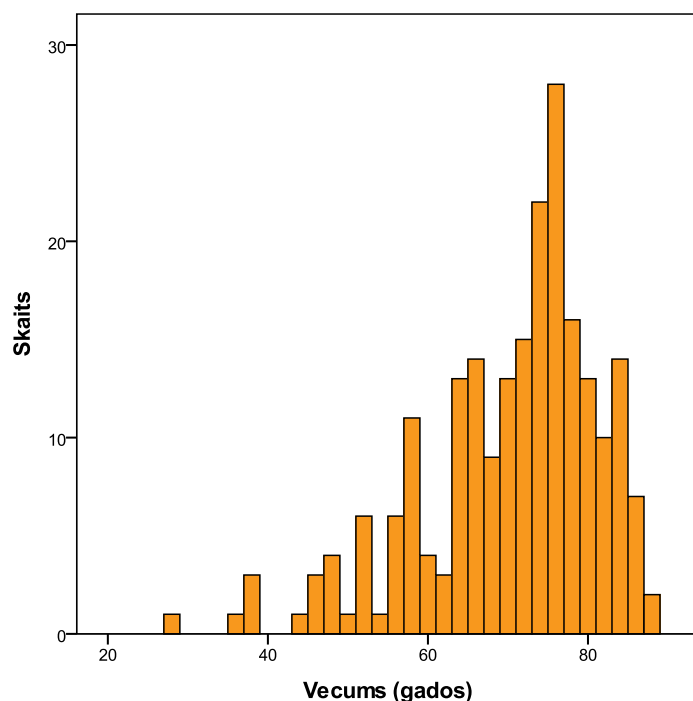
- 2) Radioloģiskie kritēriji - ir veikts kvalitatīvs multimodāls CT izmeklējums (bezkontrasta CT galvai, CT angiogrāfija, CT perfūzija) un iespējama augstas izšķirtspējas attēlu kvantitatīva pēcāpstrāde, izmantojot automatisku aprēķinu programmu.

4.1.2. Izslēgšanas kritēriji no pētījuma

1. Radioloģiskās atradnes kritēriji – bezkontrasta CT izmeklējumā galvas smadzenēs ir intracerebrālas hemorāģijas pazīmes.
2. Tehniski neizvērtējami izmeklējumu attēli - pacienta hemodinamikas (sirds ritma traucējumi, asinsspiediena svārstības) vai kustību artefaktu dēļ. Tehniski kļūdaini perfūzijas parametru aprēķini (programmatūras kļūdas). No tālākā pētījuma tika izslēgti 16 gadījumi sakarā ar tehniski neinterpretējamiem radioloģiskiem datiem perfūzijas CT izmeklējumā kustību artefaktu dēļ vai hemodinamiski nestabiliem pacientiem sakarā ar sirds mazspēju, ātriju fibrilācijas paroksizmu, kad tika iegūts vājš, vēlīns, nepietiekams asinsvadu vai parenhīmas kontrastējums. CT perfūzijas datu pēcāpstrādes laikā kā atskaites punkti tiek izmantoti intrakraniālie asinsvadi, tad minēto tehniski neveiksmīgo izmeklējumu izvērtēšana nebija iespējama. Lielākajā daļā gadījumu (n=243) aprēķinus veica programma automatiski, tomēr 35 gadījumos bija nepieciešama manuāla atskaites asinsvada korekcija un 18 gadījumos vēroja lēnāku asinsplūsmu atskaites asinsvados sirds funkcionālās nepietiekamības dēļ.
3. Klīniski – neiroloģiska simptomātika, kas regresē 24 h laikā kopš simptomu sākuma, kas raksturo tranzitoras išēmijas lēkmi (TIL).
4. Klīniski, laboratoriski vai radioloģiski izslēgta teritoriāla akūta cerebrāla infarkta diagnoze vai pierādīta cita patoloģija, kas var imitēt cerebrāla infarkta neiroloģisko deficītu (piem. pārciestas CI dekompensācijas simptomi klīniskām sūdzībām atbilstošā lokalizācijā, audzējs, metastāze, neurodeģeneratīva slimība u.c.) [Keedy et al., 2012].

Pēc 306 gadījumu medicīniskās dokumentācijas analīzes, tika atlasīti **229 gadījumi ar klīniski un radioloģiski apstiprinātu cerebrālu infarktu (CI)**. No pētījuma izslēgto pacientu vidū - 30 pacientiem tika konstatēta cita patoloģija (stāvoklis pēc ģīboņa, reiboņa, epilepsija, audzēji, arteriovenoza malformācija, perifēra neiropātija, medikamentoza intoksikācija, psihiskas saslimšanas), 26 pacientiem tika apstiprināta tranzistora išēmiska lēkme (TIL), kas sākotnēji tika galvenokārt vērtēts kā neiroloģisks deficīts priekšējās cirkulācijas baseinā un 5 pacientiem pārciestu CI seku pārmaiņas ar simptomātisku dekompensāciju.

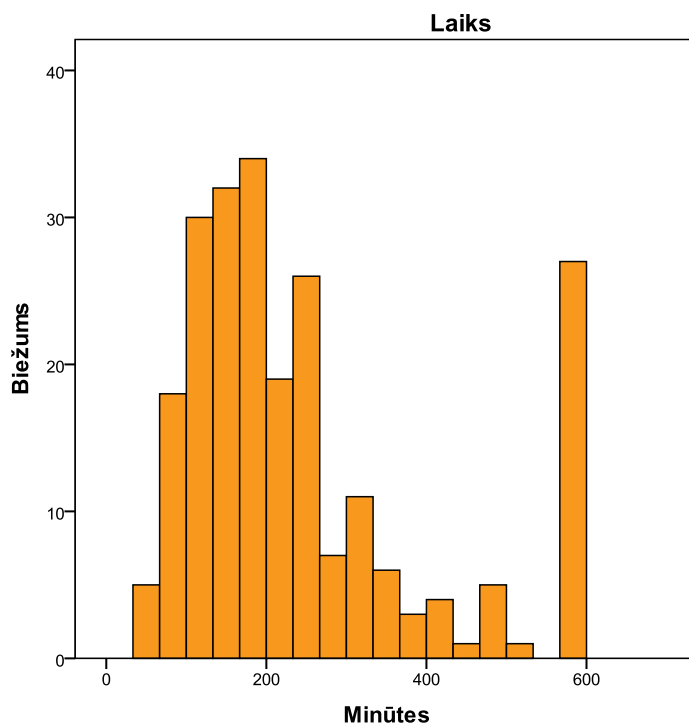
No atlasītajiem 229 pacientiem 119 (52%) bija sievietes un 110 (48%) vīrieši, kas pēc vecuma atbilst 28-87 gadiem (vidējais vecums $69,85 \pm 11,14$ gadi) (4.1. attēls).



4.1. attēls. Pacientu sadalījums pēc vecuma

Vairākums pacientu ($n=215$) atbilstoši 93,9% bija vecumā virs 50 gadiem, un tikai 14 pacienti (6,1%) vecumā līdz 50 gadiem. Pacientu dalījums pēc vecuma parādīts histogrammas attēlā. Vairāk kā 82% no izmeklējumiem tika veikti laika posmā līdz 360 minūtēm jeb 6 stundām, un visi minētie pacienti bija piemēroti multimodāla izmeklējuma protokola veikšanai un vienlaicīgi plānotu aktīvu ārstēšanu. Laiks no simptomu sākuma līdz izmeklējuma veikšanai bija no 40-510 minūtēm jeb no 1 līdz 9 stundām, (vidēji 247,03 minūtes ($SD \pm 157,25$)). Pacientiem, kas pārsniedza 6 stundu laika loga limitu ($n=14$), uz izmeklējuma brīdi pieejamā anamnēzes informācija bija

sniegta atbilstoši pētījuma kritērijiem. Tika izmeklēti arī pacienti, kuriem nebija zināms precīzs saslimšanas laiks (n=27), šajā grupā tika ieskaitīti arī pamošanās insulta gadījumi un tie tika definēti kā izmeklēti 600. minūtē, dati atspoguļoti grafikā (4.2. attēls)



4.2.attēls. Laiks kopš simptomu sākuma

Atkarībā no infarkta lokalizācijas pacienti sadalīti sekojošās grupās:

A - Priekšējās cirkulācijas baseins - *A.carotis interna* (ACI), ietverot gala zaru baseinus *a. cerebri anterior* (ACA) un *a. cerebri media* (ACM);

B - Mugurējās cirkulācijas baseins jeb vertebrobasilārais baseins (VBB), ietverot *a. basilaris* (AB) un *a. cerebri posterior* (ACP) zaru baseinu.

Analizējot radioloģiskos attēlus tika konstatēts, ka CI vairākumā gadījumu bija priekšējās cirkulācijas baseinā (ACM) 184 gadījumos jeb 80,34%, un mazāks skaits mugurējās cirkulācijas baseinā (VBB) 40 gadījumos jeb 17,46%, kā arī tika konstatēta citu baseinu piederība 5 gadījumos jeb 2,18 % (robežbaseini).

No minētajiem gadījumiem CI labā galvas smadzeņu puslodē konstatēja 100 pacientiem (43,66%) un kreisā puslodē 129 (56,33%). Lai gan pētījumā vērojama tendence CI lokalizācijai kreisā puslodē, tomēr statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja (Hī kvadrāta korelācijas koeficients 0,027; $p=0,06$).

4.1.3. Pētījuma un kontroles grupa

Atkarībā no CT angiogrāfijā verificēto aterosklerotisko izmaiņu esamības tika veikts cerebrāla išēmiska insulta gadījumu **iedalījums divās pamatgrupās:**

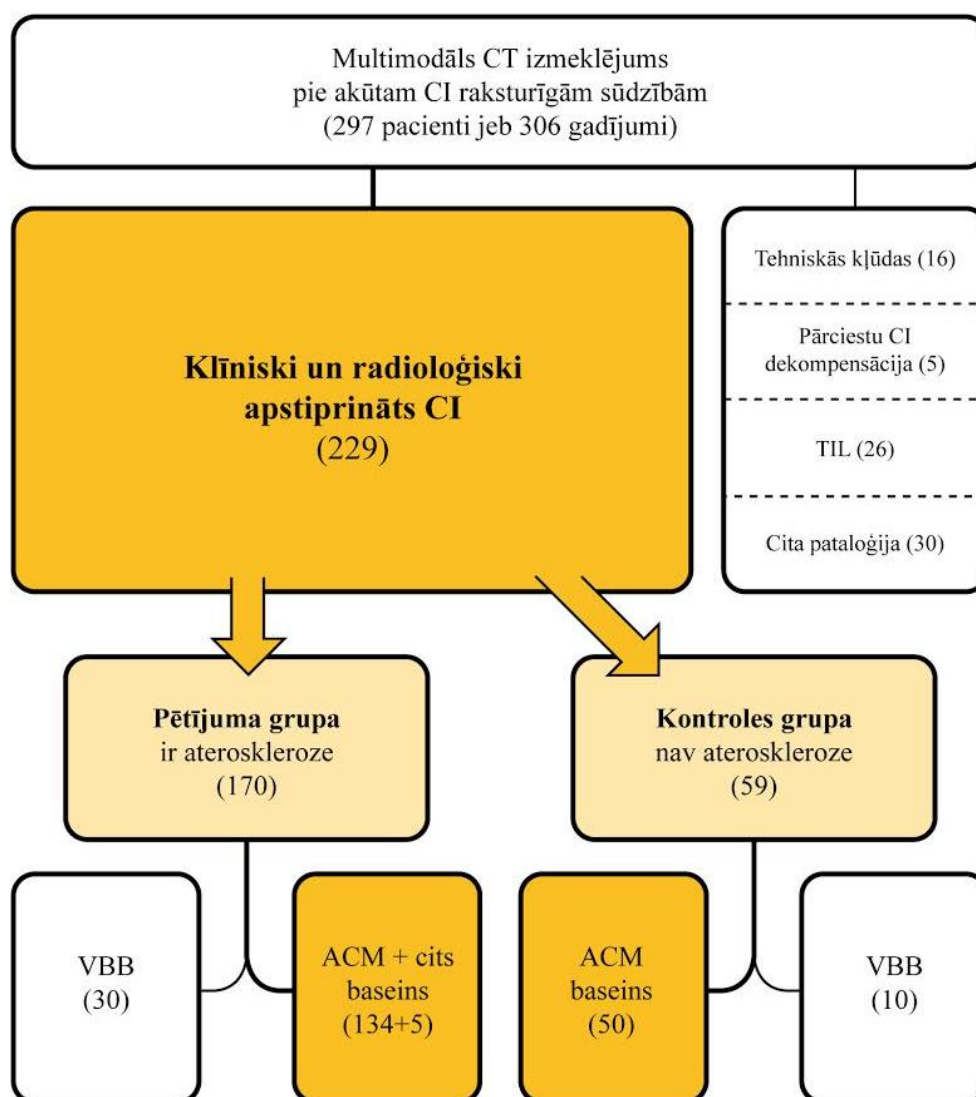
- 1) **pētījuma grupā** (ar aterosklerozi) iekļauti pacienti, kuriem radioloģiski konstatētas aterosklerotiskas stenotiskas izmaiņas ekstrakraniālos asinsvados;
- 2) **kontroles grupā** (bez ateroskleroze) iekļauti pacienti, kuriem radioloģiski nav norādes par aterosklerotiskām stenotiskām izmaiņām ekstrakraniālos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

Pēc atlases kritērija ateroskleroze no visiem apstiprinātiem akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) gadījumiem (n=229) aterosklerozi konstatēja 169 gadījumos jeb 73,79% (139 - ACM un citā apasiņošanas baseinā, 30 - VBB apasiņošanas baseinā), savukārt kontroles grupā bez ateroskleroze pēc CT angiogrāfijas atradnes bija 60 gadījumi jeb 26,20% (50 – ACM apasiņošanas baseinā, 10 – VBB apasiņošanas baseinā). Tā kā mugurējās cirkulācijas baseina CI gadījumu vidū bija neliels pacientu skaits pēc atlases kritērija ateroskleroze un analizējot papildus kritēriju kolaterāles, kas nebija pilnvērtīgi izvērtējamas šajā cirkulācijas baseinā, lai iegūtu viendabīgāku atlases sastāvu parametru un korelāciju statistiskai analīzei, turpmāk šo pacientu dati bija izslēgti no turpmākās statistiskās datu apstrādes.

Priekšējās cirkulācijas teritoriālo CI 184 gadījumi un cita apasiņošanas baseina jeb robežbaseinu grupas 5 gadījumi tika apvienoti kopējā atlasē, jo abi ietvēra priekšējās cirkulācijas baseina apasiņošanas teritorijas defektu, respektīvi, apvienoto priekšējās cirkulācijas baseina grupu (**ACM baseins**) veidoja **189 gadījumi**.

No **189 gadījumiem** ateroskleroze grupā jeb **pētījuma grupā** tika iekļauti **139 gadījumi** (73%), savukārt grupā bez ateroskleroze jeb **kontroles grupā** - **50 gadījumi** (27%). Starp atlasītajiem gadījumiem bija 14 letāli gadījumi (13 no tiem ateroskleroze grupā un 1 pacients grupā bez ateroskleroze, kam par letāla iznākuma iemeslu tika atzīta ar akūtu insultu nesaistīta saslimšana - sepsis).

Pacientu atlases etapi un kritēriji shematiski atspoguļoti attēlā zemāk (4.3. attēls).



4.3. attēls. Izmeklēto pacientu atlases kritēriji un sadalījums grupās

Personīgajā datorā tika izveidota pacientu datu bāze (*Microsoft Office Excel* programmā ar 89 laukiem mērījumu arhivēšanai, kur norādīts – pacienta dzimums, vecums, izmeklējuma datums, laiks kopš simptomu sākuma, bezkontrasta CT atradne, cerebrāla išēmiska insulta (CI) apakštīps pēc TOAST klasifikācijas, skartā puslode, defekta lokalizācija, CT angiogrāfijas atradne ekstrakraniālos un intrakraniālos asinsvados, intrakraniālo kolaterāļu tips, CT perfūzijas parametru mērījumu absolūtās un relatīvās vērtības (MTT, CBV un CBF) un radioloģisko skalu un neiroloģiskā stāvokļa skalu vērtības, pielietotā terapija.

Augstākminēto datu apkopojums pētījuma pacientiem tika apkopots anketas veidā (1. un 2. attēls pielikumā).

4.2. Cerebrāla išēmiska insulta apakštīps

Izvērtējot pacientus ar CI (n=229), atbilstoši TOAST kritērijiem un pēc piederības asinscirkulācijas baseinam, visvairāk pacientu bija ar CI kardioemboliskas ģenēzes – 104 (45,4%) gadījumi (respektīvi, ACM – 85, VBB – 15, cits - 4), lielo asinsvadu aterotrombotiskas ģenēzes 69 (30,1%) gadījumi (ACM – 58, VBB-11), sīko asinsvadu patoloģijas izraisīti jeb lakunāri 22 (9,6%) gadījumi (ACM – 17, VBB - 5), neprecizētas etioloģijas gadījumi 25 (10,9%) (ACM – 19, VBB - 6) un cita iemesla radīti 9 (3,9%) gadījumos (ACM – 5, VBB – 3, cits - 1). Minētie CI veidi tika novēroti visās vecuma grupās ar nelielu aterotrombotiskas ģenēzes un izteiktāku kardioemboliskas ģenēzes CI īpatsvaru vecuma grupā virs 50 gadiem, neatkarīgi no dzimuma. Rezultāti apkopoti tabulā (4.1. tabula).

Iestājoties stacionārā, pacientiem ar CI pēc datortomogrāfijas izmeklējuma veikšanas, balstoties uz CI radioloģisko apakšgrupu sadalījumu, tika noteikts smadzeņu išēmiskā bojājuma plašums. Pētījuma rezultāti parādīja, ka no 229 pacientiem ar multimodāla protokola palīdzību iestāšanās brīdī konstatēta patoloģija 185 (80,7%) gadījumos un 44 (19,2%) gadījumos bija negatīva atradne. 72 pacientiem (31,4%) bija lakunārs CI, no tiem - 48 ACM baseinā, 24 VBB baseinā, 122 pacientiem (53,3%) bija parciāls CI, no tiem - 101 ACM baseinā, 5 citā baseinā un 16 VBB baseinā, un 35 pacientiem (15,3%) totāls CI - visos gadījumos ACM baseinā.

4.1. tabula

Pacientu sadalījums pa CI apakštīpiem pēc TOAST kritērijiem

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

SD-standartdeviācija.

4.3. Multimodāls CT protokols

Visiem pētījumā analizētajiem pacientiem veica radioloģisko CI pazīmju izvērtēšanu multimodālā CT izmeklējumā pēc anamnēzes datu un objektīvā neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšanas akūtā etapā, precizējot saslimšanas sākuma laiku, un minētos parametrus atzīmēja pētījuma anketā.

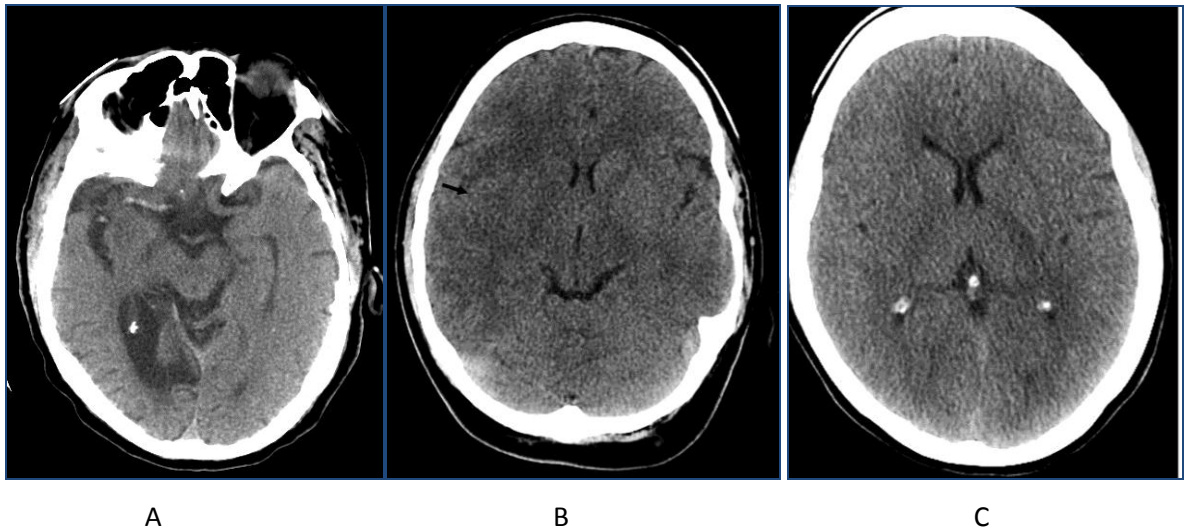
Multimodāla CT izmeklēšana akūtu insulta pacientu primārai radioloģiskai izmeklēšanai tika izvēlēta balstoties uz sekojošiem argumentiem: CT metodes pieejamība neatliekamā režīmā 24 stundas diennaktī katru dienu un izmeklējuma piemērotība no iegūstamās informācijas viedokļa akūta insulta pacientu izvērstai radioloģiskai diagnostikai.

Visiem pētījuma pacientiem tika veiktas 3 secīgas CT izmeklējuma sērijas ar 64 rindu daudzslāņu datortomogrāfijas iekārtu *General Electric Light Speed VCT XT 64*:

1. Bezkontrasta jeb natīvā CT galvai (NCT)
2. CT angiogrāfija (CTA)
3. CT perfūzija (CTP)

Bezkontrasta CT tika izmantota kā pamatmetode, lai izslēgtu no pētījuma gadījumus, kad redzama intracerebrāla hemorāģija, kā arī cita patoloģija, kas imitēja akūta insulta klīniskos simptomus [*Carlos et al.*, 2009; *Gelfand et al.*, 2010; *Konstas et al.*, 2010].

Ja bezkontrasta CT izmeklējumā galvai (NCT) nekonstatēja hemorāģiju vai citām patoloģijām atbilstošas izmaiņas, izmeklējums tika turpināts pēc multimodāla protokola ar CT angiogrāfiju un CT perfūziju. Tāpat, ja NCT bija netiešas norādes par iespējamu akūtu išēmiju 75 pacientiem (24,5%) – hiperdensas artērijas pazīme 38 gadījumos (51%), novājināta baltās un pelēkās vielas diferenciācija 13 gadījumos (17%) vai kortikālo rievu izlīdzinājums 10 gadījumos (13%) vai šo pazīmju kombinācija 14 gadījumos (19%), atbilstoši perēkļu simptomātikai – turpināja izmeklējumu pēc multimodāla protokola (4.4. attēls). Bezkontrasta CT izmeklējumā galvas smadzenēm (NCT) no 306 gadījumiem tika konstatēta patoloģija 75 (24,5%) gadījumos un normāla atradne 231 (75,5%) gadījumā. NCT veica skenējot intereses zonu aksiālā plaknē no C1-C2 skriemeļa līmeņa līdz pat galvaskausa virsotnei [*Leiva-Salinas et al.*, 2011], ietverot velves kaulu (*vertex*), galvaskausa pamatnes daļā griezumā bija ar 2,5 mm biezu slāni, 120 kV un 250 mA; supratentoriāli ar 5 mm biezu slāni. Rezultātā tika iegūti vidēji 40 attēli.



4.4. attēls. Netiešas akūtas išēmijas pazīmes natīvā CT izmeklējumā galvai*.

A - Hiperdensas artērijas pazīme ACM dxt M1 segmentā, B – kortikālo rievu izlīdzinājums labā puslodē, C - novājināta baltās un pelēkās vielas diferenciācija. *

Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

CT angiogrāfija tika veikta kakla un galvas asinsvadiem no aortas loka, to ietverot, līdz galvas matainajai daļai aksiālā plaknē, pēc jodu saturošas nejonētas intravenozas (i.v.) kontrastvielas (k.v.) ievades bolus veidā 80 līdz 100 ml, ar ātrumu 5 ml/sek, un sekojošu fizioloģiskā šķīduma ievadi 40 ml, ar ātrumu 5 ml/sek. [Leiva-Salinas et al., 2011]. Izmeklējuma sākumdaļā tika veikta testa skenēšana ar kontrastvielu, lai optimizētu angiogrāfijas izmeklējumā sērijas laiku, ņemot vērā individuālo pacienta hemodinamiku (*SmartPrep*; *GE Healthcare*, izvēloties mērījuma apgabalu aortas loka ascendējošā daļā) [Konstas et al., 2010; Leiva-Salinas et al., 2011] Izmeklējums veikts plāno slāņu tehnikā - 0,625 mm, citi tehniskie parametri: 120 kV, 300-800 mA, 0,5-0,7 sek/rotācija. Vidēji tika iegūti 500 līdz 600 attēli. CT angiogrāfijas (CTA) pamata attēlos saskatīja perfūzijas defektu 92 (30,1%) gadījumos un nesaskatīja 214 (69,9%) gadījumos, taču vērtējot CTA atradi kopā ar asinsvadu pārmaiņām patoloģiju saskatīja 186 (60,8%) gadījumos, normālu atradi 120 (39,2%) gadījumos.

Izmeklējumu turpināja ar CT perfūzijas sēriju, ietverot Vilīzija loka asinsvadus. Izmeklējuma zonu (miega artērijas vai vertebrobasilāro artēriju) izvēlējamies, balstoties uz NCT un CTA pamata aksiālo attēlu atradi un neiroloģiskiem simptomiem. Pēc jodu saturošas i.v. kontrastvielas ievades bolus veidā 40 ml ar sekojošu 20 ml fizioloģiskā šķīduma ievadi ar ātrumu 5 ml/sek, veicām dinamisko kontrasta sēriju 4 cm biezā slānī. Nedaudz virs galvaskausa pamatnes līmeņa, atkārtoti dinamiski skenējot iezīmēto zonu visā kontrastējuma fāzē 50 sekundes tika iegūti 712 attēli, ietverot 8 līmeņus.

Lai izvērtētu mugurējās cirkulācijas teritoriju mugurējās galvaskausa bedres lokalizācijā, tika piemērots lielāks izmeklējuma ass noliekuma leņķis, šīs korekcijas pielietojumu izmantoja, ja izmeklējuma brīdī bija norādes par attiecīgā baseina neiroloģiskiem simptomiem.

Atkarībā no CT verificētu perfūzijas izmaiņu esamības CI pacienti (n=229) tika sadalīti sekojošās apakšgrupās:

- 1) ir akūtam insultam raksturīgām smadzeņu audu perfūzijas izmaiņām klīniskajai ainai atbilstošajā apasiņošanas baseinā perfūzijas CT;
- 2) nav smadzeņu audu perfūzijas izmaiņas klīniskai ainai atbilstošajā apasiņošanas baseinā perfūzijas CT.

Kopumā no 306 gadījumiem CT perfūzijas (CTP) kartēs konstatēja patoloģiju 172 (56,2%) gadījumos un normāla atradne bija sastopama 134 (43,8%) gadījumos. Savukārt no 229 apstiprinātiem CI gadījumiem konstatēja išēmisku bojājumu 162 gadījumos (70,7%), bet neatrada defektu 67 gadījumos (29,3%). 146 pacienti ACM baseina CI gadījumos bija ar patoloģisku atradi un 43 gadījumos ar normālu atradi. VBB baseina CI gadījumos patoloģiska CT perfūzijas atradne bija konstatēta nelielā skaitā (n=16), un biežāk bija sastopama normāla atradne (n=24). Cita baseina piederības gadījumos bija tikai patoloģiska atradne (n=5).

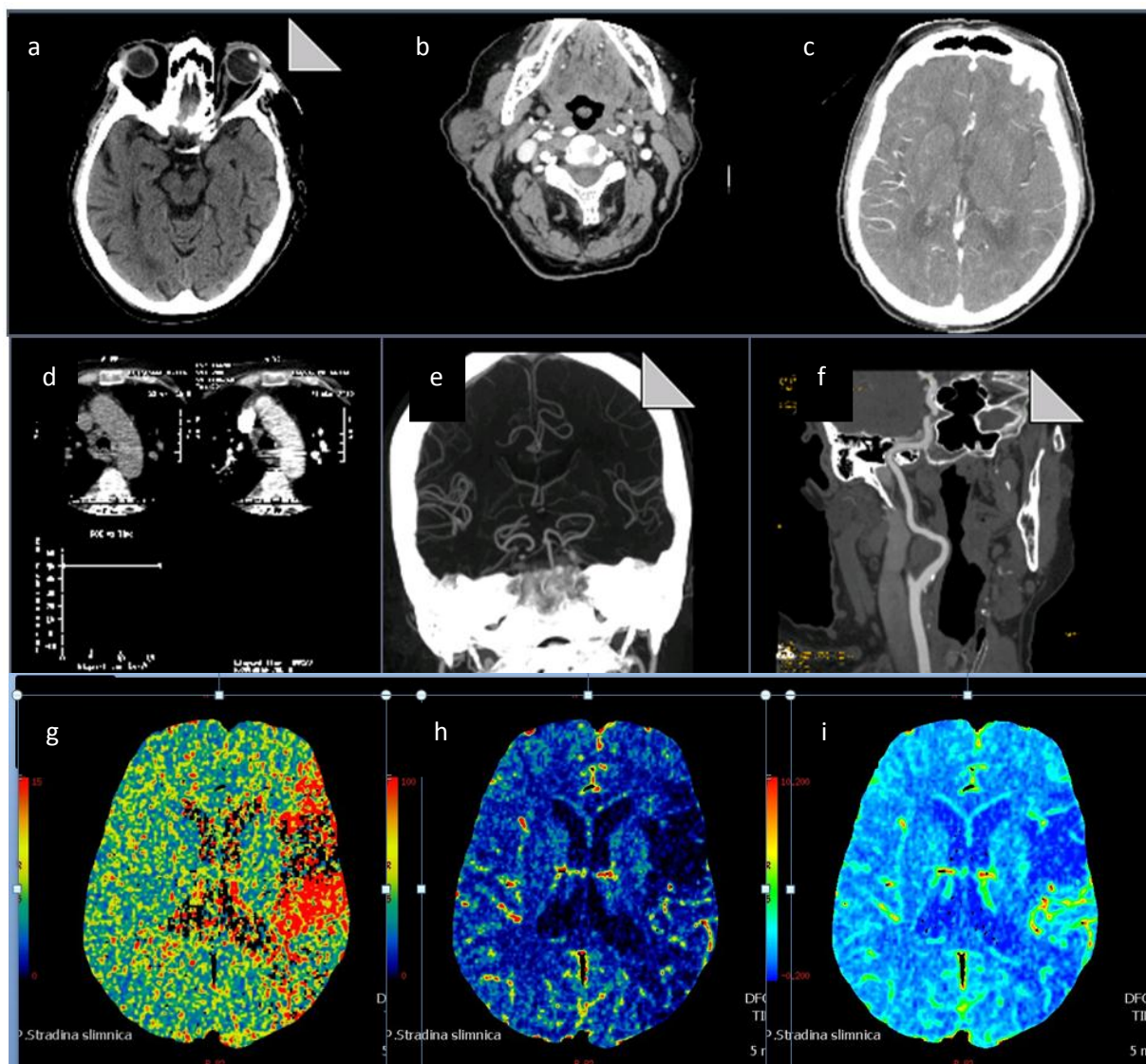
Pēc CT perfūzijas atradnes sadalījuma radioloģiskās cerebrāla išēmiska insulta apakšgrupās bija vērojama pie parciāla CI biežāka sastopamība kombinētam *core* un *penumbra* bojājumam priekšējās cirkulācijas baseinā (n=101) un lakunāram CI tipam ar normālu atradi CT perfūzijā (n=61), no tiem mugurējās cirkulācijas baseinā (n=21) (4.2.tabula)

4.2. tabula

CT perfūzijas atradnes sadalījums pēc radioloģiskiem CI apakštipiem

CI tips	CT perfūzijas atradne				Kopā
	Norma	Core	Penumbra	Penumbra un core kombinācija	
Lakunārs	61 (84,7%)	2 (2,8%)	8 (11,1%)	1 (1,4%)	72 (100%)
Parciāls	6 (4,9%)	19 (15,5%)	33 (27,2%)	64 (52,4%)	122 (100%)
Plašs	-	13 (37,1%)	4 (11,5%)	18 (51,4%)	35 (100%)
Kopā	67 (29,3%)	34 (14,8%)	45 (19,6%)	83 (36,3%)	229 (100%)

Kopējais multimodāla CT izmeklējuma laiks bija no 4 līdz 40 minūtēm (vidēji 10 minūtes (SD=25)). Tā kā pacienta kustības izmeklējuma laikā ir būtisks šķērslis optimālu attēlu iegūšanai gan CTA, gan CTP sērijās un tas ir viens no svarīgākajiem tehnisko kļūdu iemesliem pēcārstādes etapā, tādēļ visiem pacientiem tika piemērota izmeklējuma zonas (galvas) fiksācija. Kopējā multimodālā protokola patoloģiska atradne bija 2/3 gadījumu (n=203) un normāla atradne 1/3 gadījumu (n=103). Izmeklējuma norise, etapi un attēli atspoguļoti attēlā zemāk (4.5. attēls).



4.5. attēls. Multimodāls CT protokols*.

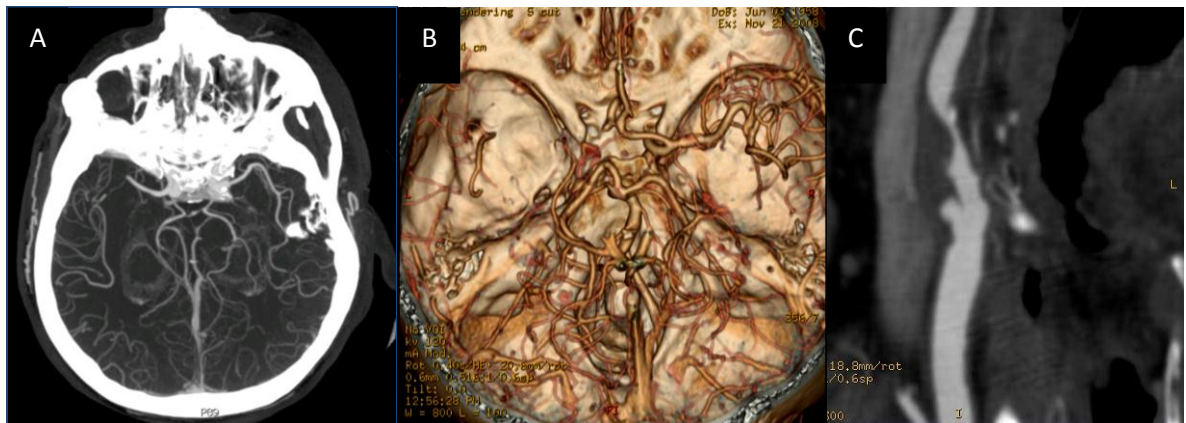
A – natīvs CT galvai, B – CT angiogrāfija galvas un kakla asinsvadiem, C – CT perfūzija, D – kontrasta bolus testa sērija aortas loka līmenī (*SmartPrep*), E – CT angiogrāfijas rekonstrukcijas MIP režīmā intrakraniāliem asinsvadiem koronārā plaknē, F – CTA rekonstrukcijas pa asinsvada gaitu *a. carotis interna dxt.* G – CTP karte MTT, H – CTP karte CBF, I – CTP karte CBV. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

4.4. Radioloģisko datu pēcapstrāde

Iegūto smadzeņu perfūzijas un angiogrāfijas datu pēcapstrādi radiologs veica specializētā darba stacijā *GE Advantage Workstation version 4.4*, izmantojot standartizētas automātiskas apstrādes programmas *CT Perfusion 4*. Pēcapstrādei nepieciešamais laiks bija aptuveni 15 minūtes sākotnējam vērtējumam un aptuveni 30 minūtes detalizētam visu izmeklējumā ietverto struktūru izvērtējumam.

4.4.1. CT angiogrāfija

CT angiogrāfijas izmeklējumu sērijām veica pēcapstrādi *GE Advantage Workstation*, izmantojot programmu *General vessel analysis*, kur izvērtēja gan pamata aksiālos attēlus, gan veica multiplanāras rekonstrukcijas sagitālā, aksiālā un koronārā plaknēs. Tika izmantotas sekojošas asinsvadu vērtēšanas 2 un 3 dimensiju programmas: MIP (maksimālās intensitātes projekcija, angliki: *maximum intensity projection*), CR (rekonstrukcijas pa asinsvada gaitu, angliki: *curved reformat*) un VR (tilpuma rekonstrukcijas, angliki: *volume rendering*) [Leiva-Salinas et al., 2011] (4.6. attēls).



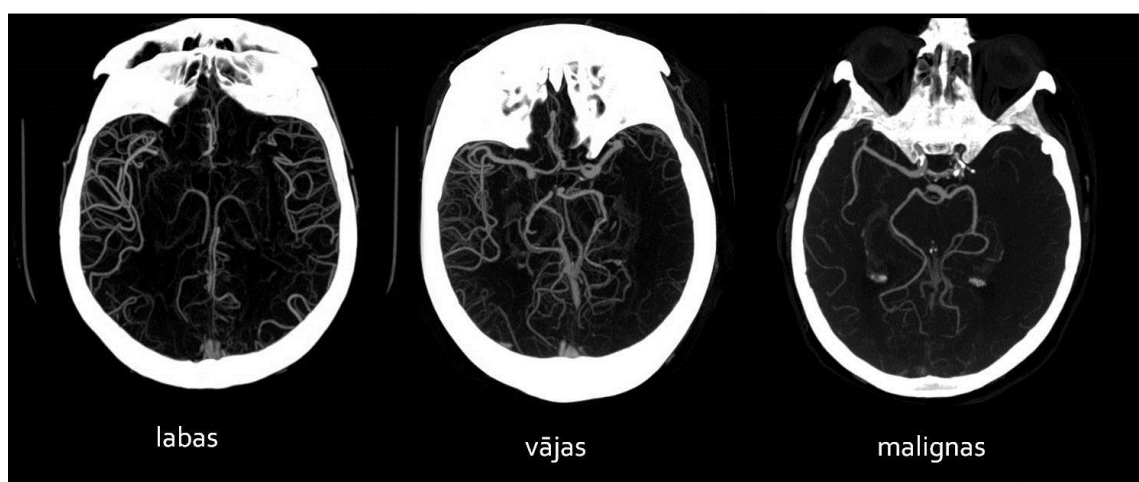
4.6. attēls. CT Angiogrāfijas attēlu rekonstrukcijas*.

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

Tika novērtēta intrakraniālo un ekstrakraniālo asinsvadu anatomija, gaita, lūmena izmaiņas. Intrakraniāli – stenozes un oklūzijas, precizējot ar klīnisko ainu saistīto izmaiņu lokalizāciju, norādot asinsvada nosaukumu un bojātos segmentus (piem. ACM M1 segmenta oklūzija).

MIP rekonstrukciju režīmā un tilpuma rekonstrukciju attēlos tika vērtētas intrakraniālās kolaterāles, iedalot to īpatsvaru 3 grupās: 1 – malignas kolaterāles (izteikts leptomeningeālo kolaterālo asinsvadu iztrūkums vai tās nav diferencējamas atbilstošajā CI skartajā puslodē), 2 - vājas (kolaterāļu tīklojums ACM M2 segmentā sasniedz līdz 50% no apasiņošanas teritorijas, 3 - labas (neliela ACM M2 segmenta asinsvadu tīklojuma asimetrija, kolaterāles aizpilda >50% no apasiņošanas baseina), šis iedalījums tika adaptēts no citu autoru publikāciju datiem [Tan et al., 2007; Souza et al., 2012]. Tā kā šāds kolaterāļu tipu vērtējums iespējams tikai priekšējās cirkulācijas baseina CI gadījumos, tad mugurējās cirkulācijas CI gadījumos šis parametrs netika analizēts.

Kolaterāļu apakštipi atspoguļoti attēlā zemāk (4.7 attēls).



4.7.attēls. Intrakraniālo kolaterāļu apakštipi*. CTA MIP attēli, intrakraniālie asinsvadi.

A.cerebri media sin. oklūzija M1/M2 segmentā: attālā pa kreisi - labas kolaterāles kreisā puslodē, vidējā attālā – vājas kolaterāles kreisā puslodē, attālā pa labi – iztrūkst kolaterāles kreisā puslodē – malignas. *

Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

No 189 priekšējās cirkulācijas baseina pacientiem 17 (9%) pacientiem konstatēja malignas kolaterāles, 35 (18,5%) pacientiem vājas kolaterāles un 137 (72,5%) pacientiem labas kolaterāles. Mugurējās cirkulācijas baseinā kolaterāļu īpatsvars netika vērtēts.

Ekstrakraniāli vērtēja stenozes, oklūzijas, aterosklerotiskas pangas, nosakot izmaiņu lokalizāciju, asinsvada nozoloģisko vienību un bojātos segmentus (piem. ACI proksimāla oklūzija u.c.).

Aterosklerotiskās stenotiskās un okluzīvās izmaiņas ekstrakraniālos asinsvados vērtēja pēc starptautiski atzītas metodikas NASCET [Allan et al., 1993; NASCET autoru

grupa, 1991] (pēc lūmena diametra samazinājuma pret distālo segmentu), un stenozes pakāpes iedalīja 4 procentuāli izteiktās grupās:

- 1) līdz 49%, viegla stenozē;
- 2) 50-69%, mērena stenozē;
- 3) 70-99% izteikta stenozē, suboklūzija;
- 4) 100% jeb oklūzija.

No priekšējās cirkulācijas baseina 139 CI gadījumiem grupā ar aterosklerozi *a. carotis interna* (ACI) ekstrakraniālā daļā bija vērojama vieglas stenozes pakāpe (līdz 49%) 70 pacientiem jeb 50,4%, mērena stenozē (50 - 69%) 14 pacientiem jeb 10,1%, izteikta stenozē (70-99%) 11 pacientiem jeb 31,7% un totāla lūmena oklūzija 44 pacientiem jeb 31,7%. No mugurējās cirkulācijas baseina 30 gadījumiem grupā ar aterosklerozi bija vērojama vieglas pakāpes stenozē 15 (37,5%) gadījumos, mērena stenozē 6 (15%) gadījumos, izteikta stenozē 3 (7,5%) gadījumos un totāla oklūzija 6 gadījumos (15%).

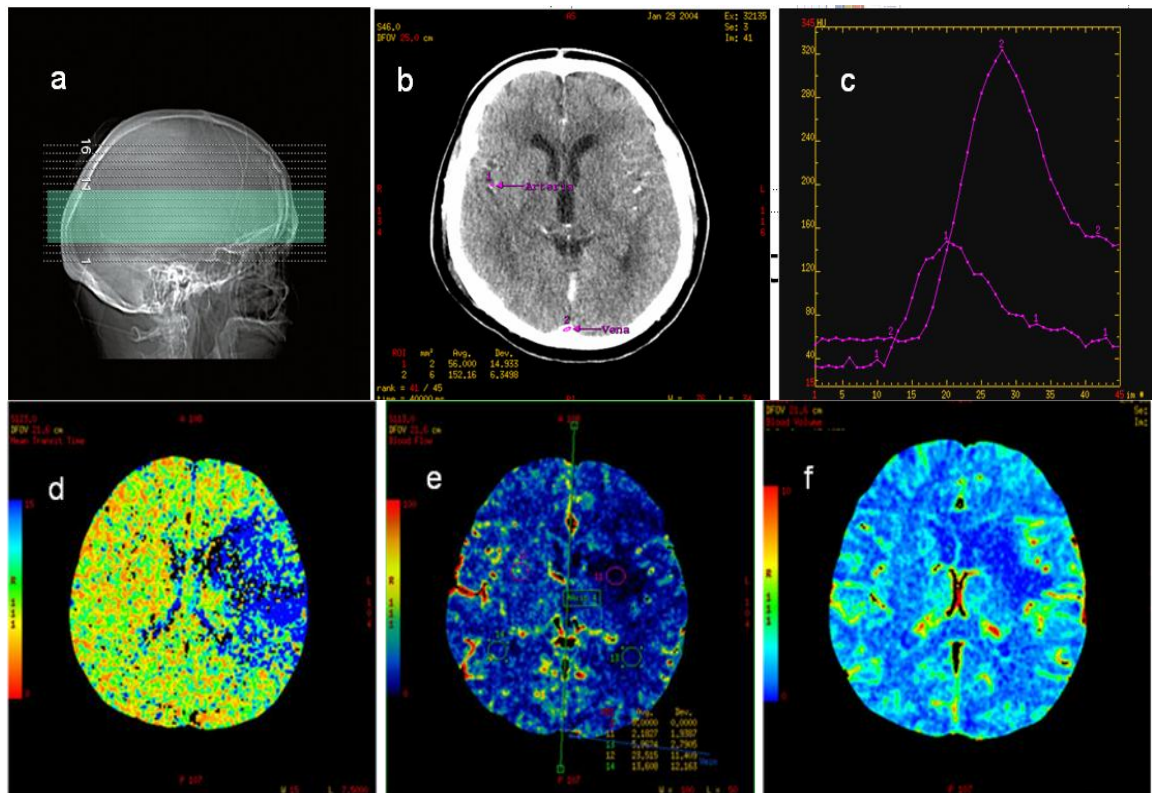
Pēc CTA attēlu analīzes starp priekšējā baseina cirkulācijas baseina pacientiem, kam ateroskleroze bija sastopama - pēc 50 gadiem 134 pacienti, līdz 50 gadiem 5 pacienti, kas norāda, ka ateroskleroze bija vērojama vairāk gados vecākiem pacientiem. Abās vecuma grupās bija pacienti, kuriem nav datu par aterosklerozi: virs 50 gadu vecuma 44 pacienti, līdz 50 gadiem 6 pacienti. Mugurējās cirkulācijas baseina CI pacientiem prevalēja ekstrakraniālo asinsvadu izmaiņas vecumā pēc 50 gadiem (27 pacienti) un tikai 3 pacientiem bija ateroskleroze līdz 50 gadu vecumam.

Apkopojot minētās grupās iegūtos datus, analizēti gala rezultāti – salīdzinātas aterosklerotiskās izmaiņas brahiocefālos asinsvados ar atradi smadzeņu perfūzijas attēlos. Analizēta sakarība starp izmaiņām brahiocefālos asinsvados un kolaterālās asinsrites raksturu. Dati salīdzināti kā kopumā, tā arī apakšgrupās pacientiem ar malignām, vājām un labām kolaterālēm.

4.4.2. CT perfūzijas analīze

CT perfūzijas attēlu pēcapstrādei izmantoja standartizētu dekonvolūcijas aprēķinu programmu *CT perfusion 4.0* versiju [Wintermark et al., 2005], kas piedāvā automātisku vai manuālu attēlu apstrādi. Sistēma automātiski piedāvā izvēlēties aprēķiniem intrakraniālos atskautes asinsvadus: artēriju (tipiski – *A. cerebri anterior*) un vēnu (*sinus sagittalis superior* vai *transversus*) (b attēls). Ja automātiskā asinsvadu

atlase ir notikusi kļūdaini, to bija iespējams korigēt manuāli. Pēc atskaites asinsvadu dinamiskā kontrastējuma grafiskas līknes iegūšanas (c attēls), bija iespējams iegūt perfūzijas kartes 3 galvenajiem rādītājiem: cerebrālā asins plūsma ml/min/100g (CBF, *angliski: cerebral blood flow*), cerebrālais asins tilpums mL/100 g (CBV, *angliski: cerebral blood volume*) un vidējais tranzīta laiks sekundēs (MTT, *angliski: mean transit time*) - kas atspoguļoti kā krāsaini smadzeņu perfūzijas attēli.



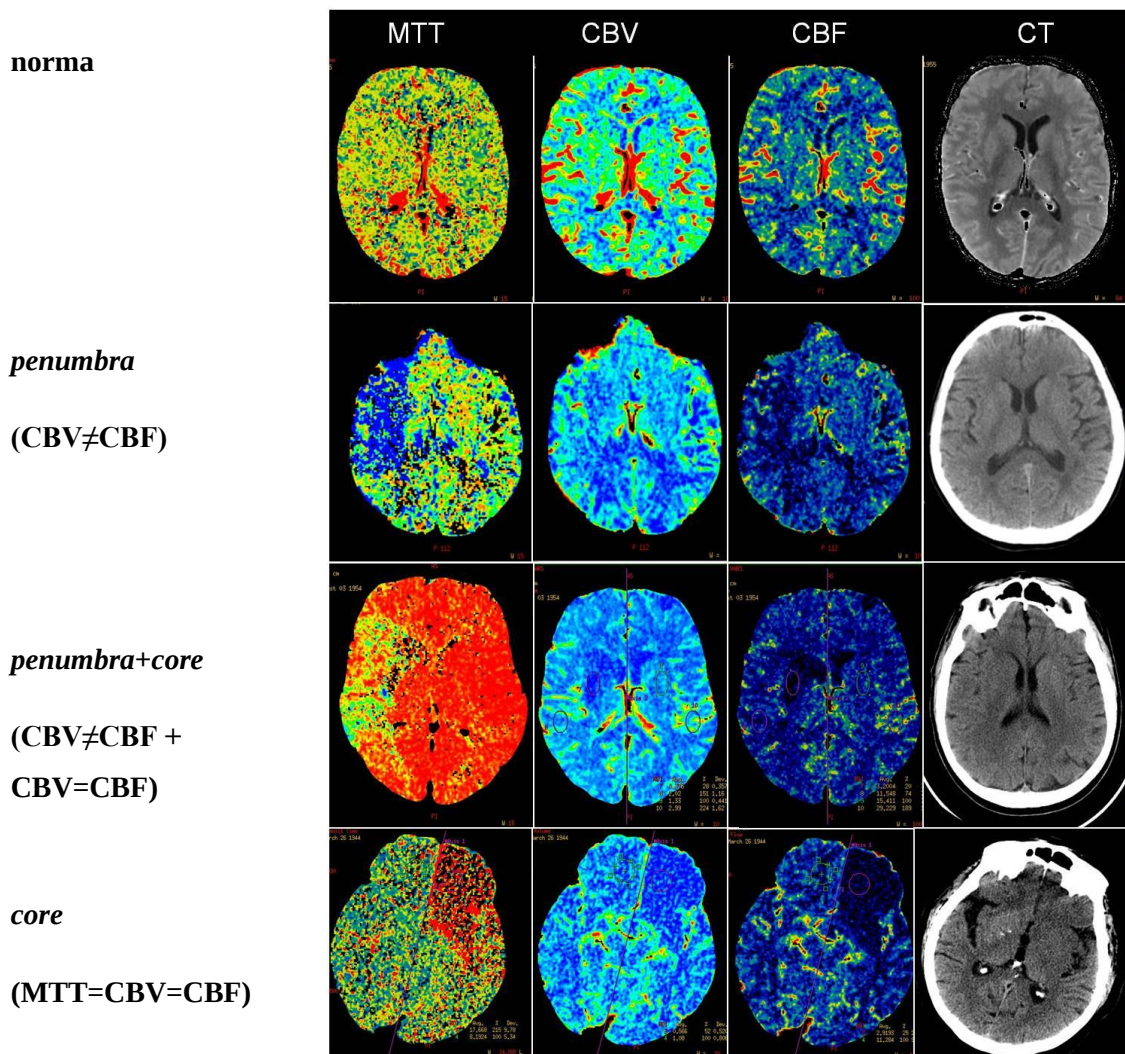
4.8.attēls. CT perfūzijas datu pēcapstrāde*. S, 52 g.v. ar labās puses hemiparēzi.

a – izmeklējuma zona, b, c - dinamiska kontrastvielas līkne references asinsvados (artērijā, vēnā),
d, e, f – perfūzijas kartes CT perfūzijas kartes. d – MTT, e – CBF,
f – CBV. Kreisā paurā daivā hipoperfūzijas zona. Bazālo kodolu apvidū perfūzijas defekts sakrīt CBF (e)
un CBV (f) kartēs – *core* bojājums. MTT kartē (d) plašākā perfūzijas deficīta zonā ap *core* ir potenciāli
atgriezenisks *penumbra* bojājums. d, e, f attēlos kvantitatīvi mērījumi *core* un *penumbra* zonās kreisā
puslodē un identiski mērījumi veselajā puslodē. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

Hipoperfūzijas zona tika attēlota ar atšķirīgu krāsu, salīdzinājumā ar pārējo parenhīmu. Par vizuāli visjūtīgāko parametru bojājuma identifikācijai tika vērtēts MTT. Ja vizuāli defekts bija identificējams visās 3 kartēs, to klasificēja kā nekrozi jeb neatgriezenisku t.s. „*core*” bojājumu; ja patoloģijas zonas sakrīt gan CBF, gan CBV kartēs, tad tas liecina par kolaterālās asinsapgādes deficītu un nekrotisku bojājumu. Ja nesakrīt CBF kartē redzamais deficīts ar CBV karti pie izmainītas MTT kartes, to klasificēja kā potenciāli atgriezenisku t.s. „*penumbra*” bojājumu [Carlos *et al.*, 2009; Wintermark *et al.*, 2006, 2008]. Salīdzinot bojājuma plašumu, sekoja kvantitatīvu

mērījumu veikšana. Ievietojot kvantitatīvu mērījumu apgabalu (ROI, angliiski: *region of interest*) perfūzijas deficīta zonā, dažādās lokalizācijās, precizējot viduslīniju un novietojot identiskus mērījuma apgabalus veselajā puslodē - tika iegūti gan absolūti, gan relatīvi smadzeņu perfūzijas parametru mērījumi visās 3 kartēs [Leiva-Salinas *et al.*, 2011].

Pētījumā iegūtās standarta CT perfūzijas deficīta radioloģiskās pazīmes atspoguļotas attēlā (4.9. attēls), kur vizuāli vērtējams salīdzinājums MTT, CBV, CBF kartēs perfūzijas deficītam ar natīvu CT atradi (norma, tikai *penumbra*, *core* un *penumbra* kombinācija un tikai *core* bojājums).



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

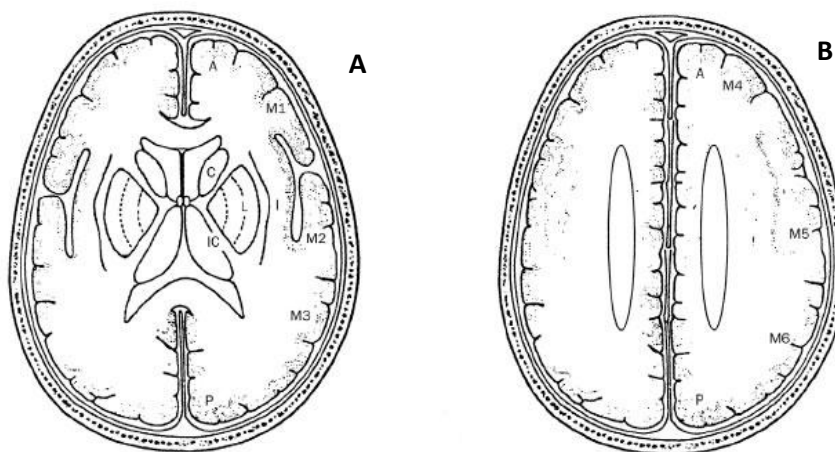
Normas variantā (augšējā rinda); *penumbra* gadījumā (2. rinda) – defekts MTT un nedaudz CBF kartē, bet nav redzams CBV kartē; kombinētā *penumbra* (labā puslodē) un *core* (bazālos ganglijos lb. puslodē) (3. rinda); tikai *core* atradnes gadījumā (apakšējā rinda) – defekts visās 3 kartēs. 3. un 4. rindā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

Kvantitatīvos mērījumus izteica procentos, relatīvi pret normālo parenhīmu, ko pieņēma par 100% (samazināts <100%, palielināts >100%). Izmantojot iegūtās relatīvas robežvērtības *penumbra* un *core* bojājumam (%), tika koriģēta vizuālā CTP vērtējuma interpretācija.

Tika analizēta CT perfūzijā atrasto izmaiņu sakarība ar neiroloģisko stāvokli (NIHSS un mRS skalām) un izmaiņām CT angiogrāfijā ekstrakraniālos un intrakraniālos asinsvados. Papildus tika pētīta sekojošu faktoru saistība ar CT smadzeņu perfūzijas atradi: asinsvada akūtās oklūzijas vieta, stenotiskā bojājuma lokalizācija ekstrakraniālos asinsvados, stenozes pakāpe un kolaterālā asinsapgāde.

4.4.3. Insulta apjoma izvērtēšana CT

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



4.10. attēls. Kvantitatīvas topogrāfiskas CT attēlu skalas (ASPECTS) shematisks zīmējums. Attēlā pa kreisi (A) - bazālo gangliju līmenis; pa labi (B) - līmenis virs bazāliem ganglijiem.

A – anterior, C - Caudatus, I - Insula, IC - Capsula interna, L- nucleus Lentiformae,

M1-priekšējā garoza ACM, M2 - laterālā ACM garoza, M3 - mugurējā ACM garoza, M4, M5, M6 ir priekšējā, laterālā un mugurējā ACM garoza tūlīt virs M1, M2 and M3, rostrāli pret bazāliem ganglijiem.

Subkortikālās struktūras veido 3 punktus (C, L, un IC). ACM garoza veido 7 punktus (insula, M1, M2, M3, M4, M5 un M6), (Attēls adaptēts no Aviv et al. 2007).

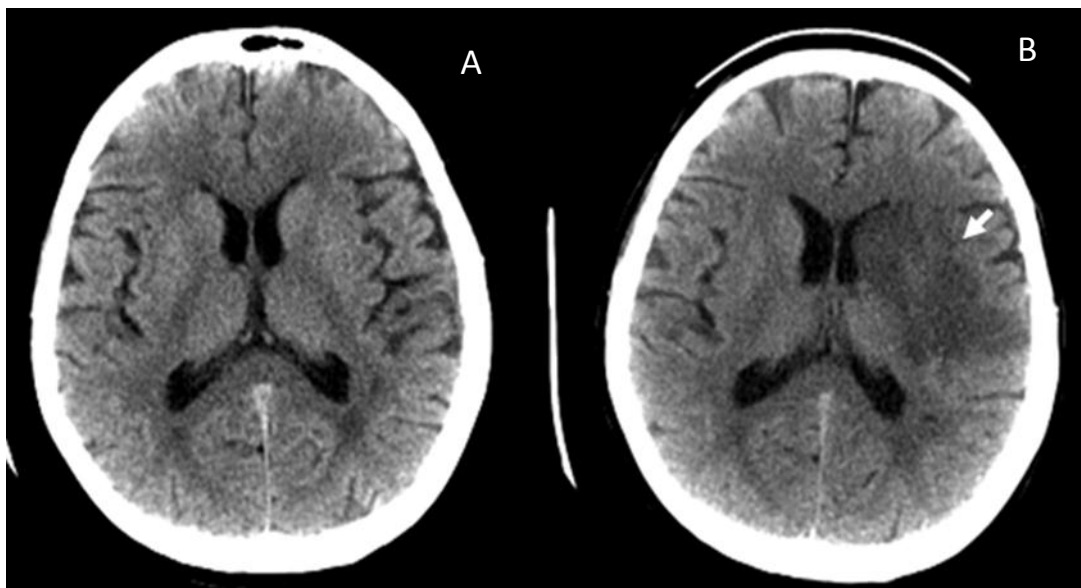
Veikta papildus datu analīze smadzeņu bojājuma plašumu iedalot pēc lokalizācijas: bazālo gangliju, parciāla puslodes defekta, kombinēta bazālo gangliju un puslodes defekta un totālā puslodes defektā. Minētās zonas analizētas pēc asinsrites traucējumu etioloģijas veida pēc TOAST kritērijiem (kardioembolisks, aterotrombotisks, neprecizētas etioloģijas u.c.), vadošiem neiroloģiskiem simptomiem (pēc NIHSS un modificētās Rankina skalas) un ārstēšanas veida (standarta medikamentozā terapija, intravenoza trombolīze un/vai mehāniska trombektomija).

NIHSS skalas vērtējums izrakstoties tika iedalīts labvēlīgā iznākumā (≤ 6 balles), vidēji labvēlīgā iznākumā (7-15 balles) un nelabvēlīgā iznākumā (≥ 16 ballēm) [Brott *et al.*, 1989; Adams *et al.*, 1993] un Tāpat mRS skalas vērtējums ≥ 2 [Sato *et al.*, 2008] tika uzskatīts par nelabvēlīgu. Nelabvēlīga iznākuma grupā ir palielināti smagas invaliditātes un mirstības rādītāji [Adams *et al.*, 1993].

4.4.4. Kontroles radioloģiskie izmeklējumi

Visiem pētījuma pacientiem ar apstiprinātu CI, kuriem tika veikta ārstēšana ar intravenozu trombolīzi vai mehānisku trombektomiju, tika veikta kontroles bezkontrasta CT (NCT) 24 stundu laikā. Tāpat pacientiem, kam novēroja neiroloģiskā statusa dinamiku (t.sk. komplikācijas) vai bija izteikta klīniskā aina un negatīva vai tehniski kļūdaina atradne CT perfūzijā – tika veikti kontroles radioloģiskie izmeklējumi CT (n=146) vai MR (n=15). Šajā pētījumā MR izmeklēšana bija pielietota galvenokārt kā kontroles metode tehniski kļūdainu CTP izmeklējumu gadījumos (n=13) vai pie klīnisko simptomu un CT atradnes neatbilstības (n=2), kas bija saistīta ar lakunāriem CI mugurējās cirkulācijas apasiņošanas zonā. Sekojošo kontroles radioloģisko izmeklējumu dati retrospektīvi tika salīdzināti ar sākotnējo CT perfūzijas atradi un bojājuma apjoms atkārtoti vērtēts pēc ASPECTS skalas (n=146).

Pacientiem, kuriem pastāvēja fokāla simptomātika un nebija klīniskas nepieciešamības atkārtoti veikt NCT hospitalizācijas etapā (n=14), kā arī pacientiem ar letālu iznākumu (n=14), klīniskais rezultāts tika vērtēts retrospektīvi pēc ierakstiem medicīniskā dokumentācijā bez papildus kontroles izmeklējuma. 9 pacientiem kontroles izmeklējumos konstatēja lokālu hemorāģiju akūta insulta skartajā smadzeņu audu zonā.



4.11.attēls. Klīniskais gadījums V, 68 g.* Pirmreizējais un kontroles CT izmeklējums akūta insulta pacientam ar labās puses hemisindromu.

A – 2 stundas pēc simptomu sākuma, B – 24 stundas pēc simptomu sākuma.

* Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

Klīniskā pieredze, veicot multimodālo CT izmeklējumu akūta išēmiska insulta pacientiem, deva iespēju aprakstīt un rekomendēt iespējamai ieviešanai praksē optimālu Neuroloģijas klīnikas un Diagnostiskās radioloģijas institūta sadarbības shēmu savlaicīgas akūta insulta pacientu izmeklēšanas nodrošināšanai (skat. pielikumā).

4.5. Datu statistiskā analīze

Iegūtie pētījuma dati ievadīti *Microsoft Excel 2007* programmā un izveidota pacientu datu bāze, statistiskā datu apstrāde veikta *IBM SPSS* programmā 19.0 versija un *Graph Pad Prism* programmā, versija 5.01. Tika izmantotas:

1. Aprakstošās statistikas metodes, lai aprēķinātu centrālās tendences rādītāju (vidējā vērtība, mediāna, moda) un izkliedes rādītāju (standartnovirze), minimālās un maksimālās vērtības tika izmantotas. Kolmogorova-Smirnova tests izmantots, lai noteiktu atbilstību normālam sadalījumam ($p > 0,05$) vai neatbilstību normālam sadalījumam ($p < 0,05$).
2. Secinošās statistikas metodes: hipotēžu pārbaudes metodes, piemēram, pētījuma grupu salīdzinājums veikts pēc metodēm ar neatkarīgiem mainīgiem, piemērojot vienfaktoru ANOVA testu (angliski: *one-way Analysis of Variance*) un Pīrsona Hī-kvadrāta testu (angliski: *Pearson Chi-square analysis*). Divu atkarīgu grupu

salīdzināšanai pēc vienas pazīmes izmantots atbilstošs t - tests vai Vilkoksona saistīto pāru tests (angl. *Wilcoxon signed rank test*). Gadījumos, kad neatkarīgu mainīgo analizējamie dati neatbilda normālam sadalījumam, tika izmantots neparametriskais Manna-Vitnija (*Mann-Whitney U*) vai Kruskala-Vallisa (*Kruskal-Wallis*) tests.

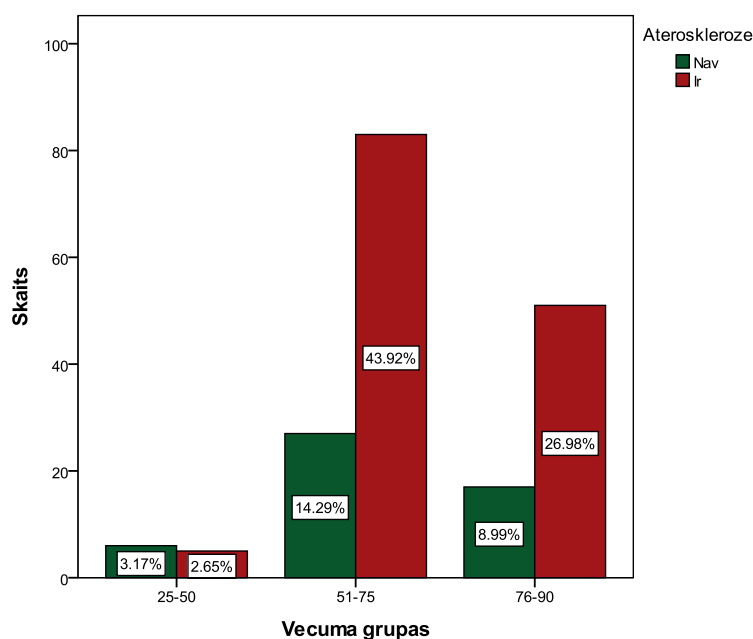
3. Pazīmju saistības analīzei tika izmantotas gan salīdzinošas metodes, gan arī vairāku mainīgo korelācijas metodes (Spīrmena un Pīrsona korelācijas). Pētījumā pieņemta šāda korelācijas ciešuma klasifikācija atkarībā no korelācijas koeficienta r lieluma: korelācija ir vāja, ja $r \leq 0,3$; korelācija ir vidēja gadījumos, kad $0,3 < r < 0,7$, bet cieša korelācija ir, ja $r \geq 0,7$. Analizējot nominālu vai rangu datus, lai salīdzinātu divu vai vairāku pazīmju proporcionālo sadalījumu, tika izmantota Pīrsona Hī kvadrāta statistiskā analīze.
4. Metodes jutībai, specifiskumam un robežvērtībām tika izmantota lēmumu pieņemšanas līkne (*Receiver Operating Characteristic-ROC curve*). Lai iegūtos rezultātus varētu vispārināt un noteikt izklides robežas tika aprēķinātas arī 95% ticamības intervāla vērtības. Laukums zem līknes (*Area under curve – AUC*) - $AUC < 0,8$ vērtēts kā vājš rezultāts, $AUC 0,8-0,9$ kā labs un $AUC > 0,9$ – kā izcils diagnostisks tests [Zhu et al., 2010].
5. Vairāku parametru sakarības ar klīnisko iznākumu vērtēja veidojot loģistisko regresijas modeli.
6. Lai vērtētu CT perfūzijas metodes rezultātu sakritības salīdzinājumu divu interpretētāju (ārstu radiologu) starpā, izmantoja Kohena kappa koeficienta analīzi (*Cohen's kappa analysis*).

5. REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

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

5.1. Ateroskleroze

Priekšējās cirkulācijas baseina CI gadījumos (n=189) pēc CTA attēlu analīzes visās vecuma grupās bija pacienti, kuriem nav datu par aterosklerozi: līdz 50 gadiem (n=6), virs 50gadiem (n=44). Starp tiem, kam bija ateroskleroze, tā bija līdz 50 gadiem nelielā skaitā gadījumu (n=5), no 50 gadiem (n=83), un virs 76 gadu vecuma biežāk (n=51). Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta statistisko analīzi secināts, ka vērojama statistiski ticama atšķirība pēc vecuma ($\chi^2=66,59$; $df=46$; $p=0,025$), kā redzams grafikā (5.1. attēls) aterosklerozes tendence izteiktāka vērojama vecuma grupā virs 50 gadiem (70,90%), un pacienti bez aterosklerozes ir 1,6 reizes mazāk vecuma grupā virs 75 gadiem (8,99%), salīdzinot ar vecuma grupu 50-69 gadi (14,29%) (5.1. attēls).



5.1. attēls. Vecuma grupu saistība ar aterosklerozi.

Sadalījumu statistiski ticamas atšķirības pēc dzimuma starp pētījuma grupām nevēroja ($p=0,4$). Detalizēta datu analīze ar citiem parametriem pēc kritērija ateroskleroze atspoguļota atbilstošās rezultātu nodaļās vēlāk.

5.1.1. Ekstrakraniālo asinsvadu stenotiskas izmaiņas

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

Lai precizētu aterosklerotisko izmaiņu saistību ar akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) apakštipu (pēc TOAST), tika vērtētas gan pētījuma grupas stenožu pakāpes, gan kontroles grupas pacientu sadalījums dažādas ģenēzes CI gadījumos. Grupu salīdzinājumam izmantoja Pīrsona hī kvadrāta testu, tā kā atsevišķās grupās gadījumu skaits bija mazāks par 5 vienībām – p vērtības noteica pēc Fišera eksaktā testa (*Fisher exact test*).

Konstatēja statistiski ticamu atšķirību starp aterosklerozes apakšgrupām pēc CI etioloģiskā apakštipa ($\chi^2=21,58$; $df=3$; $p<0,0001$). Ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupā līdz 49% bija tendence kardioemboliskas ģenēzes ($n=42$) un sīko asinsvadu patoloģijas ($n=10$) izraisītam CI apakštipam, savukārt oklūzijas grupā – aterotrombotiskam tipam ($n=38$). Grupā bez aterosklerozes visbiežāk bija kardioemboliskas ģenēzes CI tips ($n=34$), kā arī neprecizētas ģenēzes CI ($n=12$). Citu iemeslu izraisīts CI bija sastopams tikai vieglas stenozes grupā ($n=3$) un kontroles grupā ($n=3$) (5.1. tabula).

Savukārt ekstrakraniālo asinsvadu stenozes grupās (līdz 99%) pacientiem bija statistiski ticami labvēlīgāks iznākums ($\chi^2=13,28$; $df=2$; $p=0,001$), salīdzinot ar *a. carotis interna* oklūzijas gadījumu, kur vēroja vienādā daudzumā gan labvēlīgu ($n=21$), gan nelabvēlīgu iznākumu ($n=23$) ($p=0,6$).

**Pētījuma grupu salīdzinājums pēc cerebrāla išēmiska insulta CI ģenēzes apakštipa
(pēc TOAST klasifikācijas)**

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

5.1.2. Intrakraniālo asinsvadu stenotiskās izmaiņas

Intrakraniālo asinsvadu stenotiskās izmaiņas CT angiogrāfijā atrastas 143 (75,5%) pacientiem, no 189. Ar CT angiogrāfijas metodi vizuāli vērtējot iedalīja *a. cerebri media* (ACM) stenozes pēc lūmena diametra samazinājuma lokāli līdz 50% un 50-69%, kā arī 70-99% stenožu grupās. Tā kā minētajās stenožu grupās katrā bija neliels pacientu skaits un tajās bija sastopams tikai labu kolaterāļu apakštīps, tad tās apvienoja vienā stenožu grupā līdz 99% (n=21). 125 gadījumos konstatēja asinsvada oklūziju un CTA atradne bez patoloģijas bija 46 gadījumos.

Izvērtējot intrakraniālo stenožu sastopamības biežumu pacientu grupās ar aterosklerotiskām izmaiņām ekstrakraniālos asinsvados un bez tām secināts, ka intrakraniālo stenožu sastopamības atšķirību statistiski ticami nekonstatēja ($p=0,51$).

Intrakraniālos asinsvados *a. cerebri media* M2 segmentā biežāk nekā citos segmentos bija atrodama stenoze 70-99% (n=6). Lai padziļināti vērtētu aterosklerozes radītās akūtās pārmaiņas intrakraniālos un ekstrakraniālos asinsvados tālāk pētījumā analizēta oklūzijas lokalizācija.

5.1.3. Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija

Analizējot asinsvada akūtas oklūzijas vietu tika iedalīti sekojoši apakštīpi: intrakraniāli *a. cerebri media* (ACM) proksimāla oklūzija M1 segmentā (n=28), distāli M2 segmentā (n=63), *a.carotis interna* (ACI) ekstrakraniālā daļa proksimāli (n=10) vai

totāla ACI un ACM proksimāla oklūzija (n=24). Asinsvada oklūzijas vietu ar CTA metodi neizdevās identificēt 43 gadījumos.

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

Kopumā no visām intrakraniālas oklūzijas vietām visbiežākā lokalizācija bija vērojama ACM M2 segmentā (n=63). Konstatēja statistiski nozīmīgu atšķirību intrakraniālo oklūziju grupā ar ACM M2 segmenta slēgumu, kas tika novērots biežāk pacientiem ar vieglu (49%) un mērenu (50-69%) ekstrakraniālu stenozi ($\chi^2=153$; $df=16$, $p<0,0001$) un saistāms ar kardioemboliskas ģenēzes CI tipu (n=48; 76,2%) un mazākā mērā ar aterotrombotiskas ģenēzes CI tipu (n=15; 23,8%), papildus sakarības esamību norāda arī Spīrmena koeficients ($r_s=0,3$; $p<0,0001$).

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

ACM M1 proksimālā segmenta oklūzijas gadījumos aptuveni pusei pacientu (n=15) bija labas kolaterāles un katram piektajam pacientam (n=6) malignas kolaterāles. Perifērāka tipa ACM M2 segmenta oklūzijai bija raksturīgas vairākumā gadījumu labas kolaterāles (n=46; 73,5%) un ļoti maz malignu kolaterāļu (n=2; 3,5%) (5.2. tabula).

5.2. tabula

Oklūzijas lokalizācijas un kolaterāļu tipu sadalījums

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

Oklūzijas lokalizācijas un kolaterāļu tipu sadalījums

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

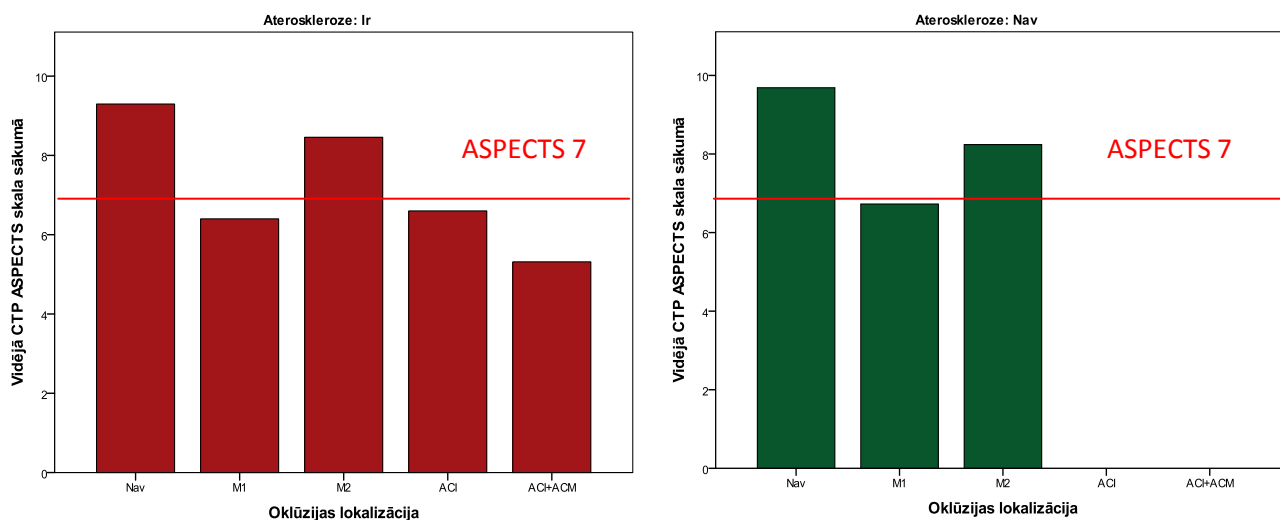
Visplašākā oklūzijas tipa ACI un ACM kombinācijas gadījumā bija pārsvarā vājas (n=10; 42%) un malignas kolaterāles (n=6; 25%), un tikai 30% bija labas kolaterāles (n=8), tomēr vislielākais malignu kolaterāļu īpatsvars 30% bija ACI oklūzijas gadījumā (n=3). Izmantojot Fišera testu konstatēja statistiski ticamu atšķirību starp oklūzijas lokalizāciju un kolaterāļu tipu ($p < 0,0001$). Rezultāti apkopoti tabulā (5.3. tabula).

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

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

Korelējot oklūzijas vietu ar ASPECTS skalu vērtējumu bija statistiski ticama saistība ASPECTS sākumā ($r_s = 0,347$; $p < 0,0001$) un ASPECTS kontroles izmeklējumos ($r_s = 0,247$; $p = 0,042$).

Rezultāti atspoguļoti divās diagrammās (5.2. attēls).



5.2.attēls. ASPECTS skalas robežvērtība atkarībā no oklūzijas lokalizācijas.

Pa kreisi pētījuma grupa (sarkans), pa labi kontroles grupa (zaļš). Sarkanā robežlīnija apzīmē ASPECTS skalas robežvērtību 7.

Tāpat arī oklūzijas vietai bija vāja, bet ticama saistība ar CT perfūzijas attēlos vizuāli redzamo *core* jeb nekrozes defekta plašumu ($r_s=0,25$, $p=0,001$), tomēr *penumbra* zonas jeb potenciāli atgriezeniskā defekta plašums un iznākuma defekta plašums kontroles izmeklējumos statistiski ticami ar oklūzijas vietu nekorelēja ($p=0,67$ un $p=0,2$),

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

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

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

5.2. Kolaterālā smadzeņu asinsapgāde

Vērtējot kolaterāļu īpatsvaru galvas smadzenēs cerebrāla išēmiska insulta (CI) pacientiem, tās tika iedalītas 3 apakštipos – malignas, vājas un labas. Mugurējās cirkulācijas baseina CI pacientiem šis parametrs pētījuma ietvaros nebija vērtēts. Starp kolaterāļu apakštipiem no priekšējās cirkulācijas baseina CI 189 pacientiem 17 (9%) pacientiem konstatēja **malignas kolaterāles**, 35 (18,5%) pacientiem **vājas kolaterāles** un 137 (72,5%) pacientiem labas kolaterāles. Ateroskleroze grupā bija vērojamas **labas kolaterāles** 72,3% gadījumu (99 pacientiem no 139) salīdzinot ar pacientu grupu bez ateroskleroze 76% (38 pacientiem no 50), kas norāda, ka statistiski ticamu atšķirību kolaterāļu tipu sadalījumā starp pētījuma un kontroles grupām neieguvām ($p>0,05$), tomēr, detalizēti vērtējot ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupas, ieguvām sakarību tendences starp stenotiskām izmaiņām un kolaterāļu tipu.

Balstoties uz Pīrsona Hī kvadrāta testu konstatēja, ka malignas kolaterāles ($n=11$, 20%) bija visvairāk sastopamas grupā ar izteiktām stenozēm $>70\%$ un nebija konstatētas mērenu stenožu grupā. Vājas un labas kolaterāles bija sastopamas visās stenožu grupās bez statistiski ticamas atšķirības ($p>0,05$), tomēr vieglas stenozes grupā (līdz 49%) bija vērojama izteiktāka tendence labām kolaterālēm, salīdzinājumā ar citiem kolaterāļu tiptiem (malignas $n=4$ (5,7%), vājas $n=9$ (12,9%), labas $n=57$ (81,4%)). Labas kolaterāles bija 6,3 reizes biežāk vieglu stenožu grupā, salīdzinot ar vājām kolaterālēm. Izteiktu stenožu grupā labas kolaterāles bija tikai aptuveni 2,5 reizes vairāk kā vājas kolaterāles. Vēl vairāk - grupā bez ateroskleroze labas kolaterāles bija sastopamas aptuveni 4 reizes biežāk kā vājas kolaterāles. Rezultāti apkopoti tabulā (5.4. tabula).

5.4.tabula

Kolaterāļu apakštipu sadalījums pētījuma un kontroles grupās

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

Kolaterāļu un intrakraniālo asinsvadu stenotisko izmaiņu sakarības vērtēja izmantojot Pīrsona hī kvadrāta testu un konstatēja parametru datu savstarpēju statistiski ticamu sakarību ($\chi^2=28,10$; $df=1$; $p=0,003$), un iekļaujot arī oklūzijas gadījumus, pēc Spīrmena korelācijas testa izmaiņas asinsvados korelēja pozitīvi, vidēji un statistiski ticami ($r_s=0,59$; $p<0,0001$) ar labu kolaterāļu tipu. Intrakraniālo asinsvadu oklūziju gadījumos labas kolaterāles bija sastopamas aptuveni 2 reizes biežāk ($n=75$) kā vājas ($n=35$) un 4,5 reizes biežāk kā malignas kolaterāles ($n=17$).

Detalizēti analizējot sakarību starp intrakraniālām stenozēm un kolaterāļu veidu (malignas, vājas vai labi izteiktas) pētījuma un kontroles pacientu grupās, un balstoties uz Kokrena-Hanzela-Mantela testu, secināts, ka izredžu attiecība tiem pacientiem, kam nav ateroskleroze ($OR=12,88$) un kam ir ateroskleroze ($OR=15,48$) starp kolaterālēm un intrakraniālo asinsvadu stenozēm statistiski ticami neatšķīrās ($p>0,05$).

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

5.3. Perfūzijas defekta veidi un pakāpes

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

Minēto perfūzijas defektu veidu sastopamībai atšķirību starp pētījuma aterosklerozes grupu un kontroles grupu nekonstatēja ($p>0,05$), kā arī atšķirību dažādās vecuma un dzimuma grupās nevēroja ($p>0,05$).

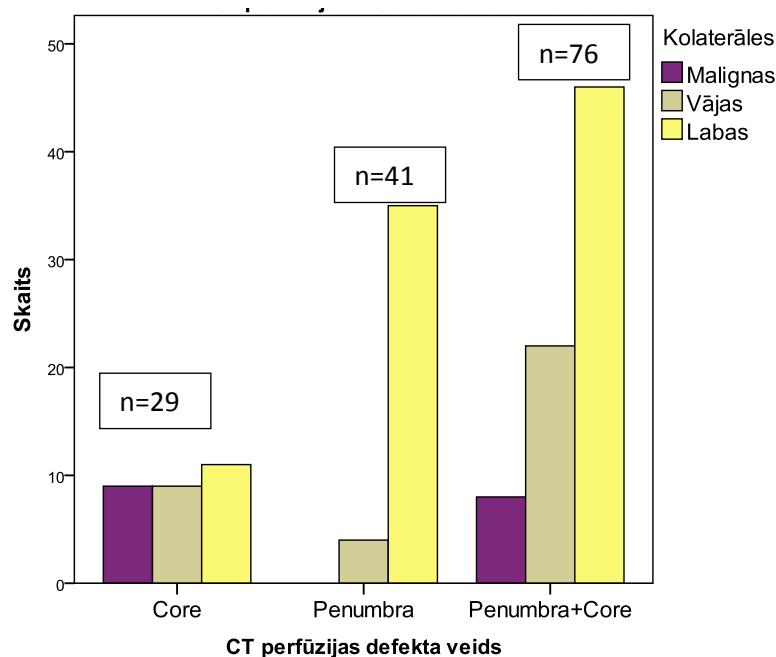
Kolaterāļu tipa un perfūzijas defekta veida un pakāpes salīdzināšanai tika izmantots Pīrsona hī kvadrāta tests, kurā konstatēja statistiski ticamu atšķirību ($\chi^2=22,60$, $df=2$; $p<0,0001$). Vērtējot kolaterāļu tipu un CT perfūzijas defekta kombinācijas (izolēts *penumbra*, *core* vai kombinēts bojājums) konstatēja atšķirības. Izolēta *penumbra* zona bija vērojama pacientiem ar labām kolaterālēm vairākumā gadījumu ($n=37$; 90%), retāk vājām kolaterālēm ($n=4$; 10%) un šiem pacientiem nebija malignu kolaterāļu. Izolēta *core* bojājuma gadījumos bija līdzīgs sadalījums visiem kolaterāļu tipiem (malignas $n=9$, vājas $n=9$, labas $n=11$). Pie kombinēta bojājuma (gan *core*, gan *penumbra*) bija vērojams mazāks malignu kolaterāļu īpatsvars ($n=8$; 10%) un izteiktāks labu kolaterāļu īpatsvars ($n=46$; 61%), savukārt pie normālas CT perfūzijas atradnes konstatēja tikai labas kolaterāles ($n=43$). Malignas kolaterāles vēroja līdzīgā skaitā gadījumu gan izolētā *core* gadījumā, gan kombinēta bojājuma gadījumā. Iegūtie rezultāti atspoguļoti tabulā (5.5. tabula).

5.5. tabula

CT Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, to sadalījums pēc kolaterāļu apakštipa

Perfūzijas deficīta veids	Skaitis (n)	Kolaterāļu apakštipi		
		Malignas	Vājas	Labas
Izolēts <i>Core</i>	29	9 (31%)	9 (31%)	11 (38%)
Izolēta <i>Penumbra</i>	41	-	4 (10%)	37 (90%)
<i>Penumbra</i> + <i>Core</i> kombinācija	76	8 (10%)	22 (29%)	46 (61%)
Kopā	146	17 (11,8%)	35 (24,3%)	94 (63,9%)

Minētā atradne liecina par tendenci kolaterāļu tipa saistībai ar perfūzijas defekta pakāpi - izolēts *penumbra* defekts vairāk saistāms ar labām kolaterālēm un *core* izolēts defekts vai defekta kombinācija ar vājām un malignām kolaterālēm, kaut gan pēc Spīrmena korelācijas tests statistiski ticamu rezultātu neapstiprināja ($p=0,6$). Rezultāti atspoguļoti diagrammā (5.3. attēls).

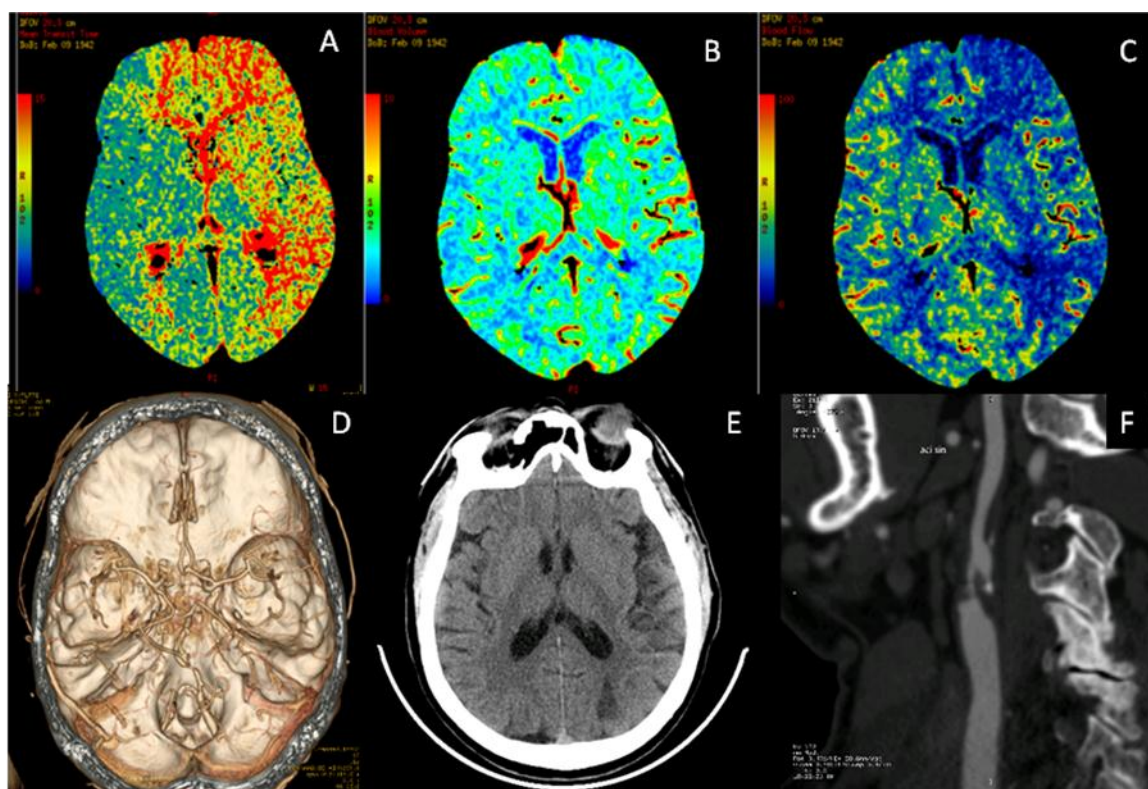


5.3.attēls. Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, to sadalījums pēc kolaterāļu apakštipa.

5.4. Perfūzijas defekta plašums un lokalizācija

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

Penumbra tipa defekts bija konstatēts 117 pacientiem no 189 (62%), un visbiežāk kā puslodes parciāla išēmija. Jāatzīmē, ka no 117 pacientiem 10 gadījumos identificētais *penumbra* tipa defekts bija nepatīsi pozitīvs un saistāms ar hronisku *a. carotis interna* proksimālu suboklūziju-oklūziju, un 7 gadījumos bija saistāms ar individuālām anatomiskām īpatnībām intrakraniālos asinsvados (artēriju hipoplāzija). Skatīt klīnisko piemēru attēlā zemāk (5.4. attēls).



5.4.attēls. Klīniskais gadījums*.

68 g.v., vīrietis stacionārā neatliekamās palīdzības nodaļā pēkšņi zaudēja samaņu, stāvoklis pēc kardio-pulmonālas reanimācijas 30 min. Vieglas parēzes simptomi labā rokā. CT perfūzijas attēlos augšējā rindā redz plašu perfūzijas defektu kreisā puslodē un labā pieres daivā MTT kartē (A), CBF kartē iezīmējas plūsmas samazinājums identiskā zonā (C), bet CBV karte (B) un natīvs izmeklējums galvas smadzenēm (E) bez patoloģijas. Minētā atradne saistāma ar suboklūziju kreisās puses iekšējā miega artērijā proksimāli, ko noteica ar CT angiogrāfiju (F) un Villīzija loka fetāla tipa attīstības variantu, kad priekšējās smadzeņu artērijas A2 segmentā atzarojas no kreisās puses (D). Perfūzijas atradne tika vērtēta kā nepatiesa pozitīva *penumbra* un klīniski cerebrāla išēmija neattīstījās. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

Core tipa bojājumu konstatēja 105 no 189 CI pacientiem (55%). Procentuālais vērtējums turpmāk norādīts atbilstoši piederībai noteikta perfūzijas defekta apakšgrupai – izolēts *core*, *penumbra* vai *core* un *penumbra* kombinācija.

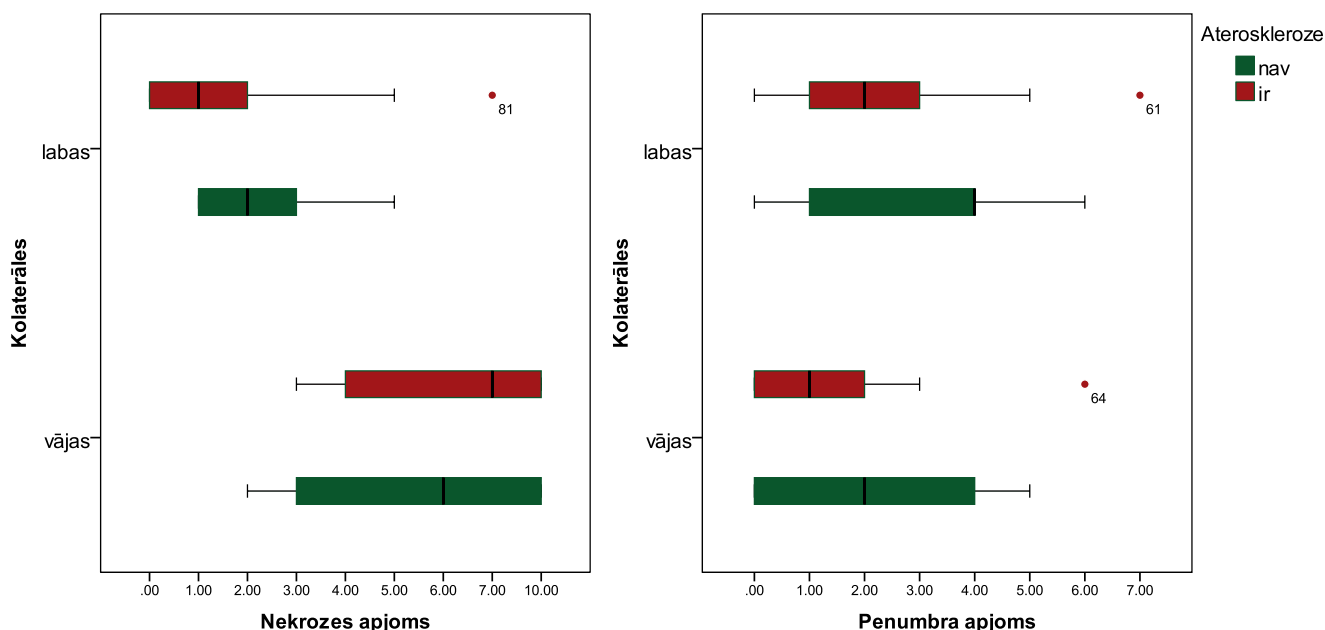
Izolēts *core* tipa bojājums visbiežāk skāra puslodes balto un pelēko vielu parciāli (n=13; 44,8%) vai veidoja plašu puslodes defektu (n=5; 17,2%), starp grupām bija statistiski ticama atšķirība ($\chi^2=103,02$; df=8; $p<0,0001$). *Penumbra* un *core* kombinēta bojājuma gadījumā nekroze skāra visbiežāk gan bazālos ganglijus, gan puslodes zonas vienlaicīgi (n=32; 45,1%) un *penumbra* zona skāra tikai puslodes perifēriju (n=58; 80,6%), starp grupām bija statistiski ticama atšķirība ($\chi^2=103,02$; df=8; $p<0,0001$). Bija vērojama tendence izolētām *penumbra* defekta zonām lokalizēties sektorāli puslodēs (n=53; 79%), kaut gan statistiski ticama sakarība pēc Pīrsona hī kvadrāta testa netika konstatēta ($p=0,1$).

Kontroles izmeklējumā, izmantojot datortomogrāfijas vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu galvai starp bojājumu grupām bija konstatēta statistiski ticama atšķirība ($\chi^2=29,97$; $df=8$; $p<0,0001$). Sākotnēji noteiktā izolētā nekrozes zona sakrita ar iznākuma nekrozes zonu puslodes un bazālos gangliju kombinētā lokalizācijā ($n=4$; 25%) līdzīgā skaitā kā pie totāla puslodes defekta ($n=4$; 25%). Daudz biežāk bija sastopams paliekošs nekrotisks sektorāls defekts vienā puslodē ($n=7$; 43,8%). Sākotnēji definētā izolētā *penumbra* zona pārveidojās nekrozes zonā iznākumā 15 gadījumos (55,6%). No šiem gadījumiem paliekošs defekts bija vērojams izolēti bazālos ganglijos ($n=3$; 20%) un kombinētā - bazālo gangliju un puslodes - lokalizācijā ($n=12$; 80%). Sākotnēji definētais kombinētais bojājums (*core* un *penumbra*) bija ar paliekošu nekrozi kontroles izmeklējumā līdzīgā sadalījumā starp bazāliem ganglijiem un puslodes perifērām daļām pa grupām (bazālie gangliji $n=14$; 26,4%; puslode $n=20$; 37,7%; kombinācija $n=16$; 30,2%).

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

Meklējot sakarības pēc Pīrsona hī kvadrāta testa starp nekrozes un *penumbra* apjomu un kolaterālēm pēc kritērija ateroskleroze nekrozes zonā bija ar statistiski ticamu atšķirību ($\chi^2=17,70$; $df=6$; $p<0,007$) - labas kolaterāles korelēja ar nelielu nekrozes bojājuma apjomu (līdz 2 vienībām no 10) ($r_s=0,6$; $p<0,0001$), turpretim pacientiem bez ateroskleroze un ar vāju kolaterāļu tipu prevalēja daudz plašāks nekrotisks bojājums (no 3 līdz 10 vienībām), ($r_s=0,6$; $p=0,01$). *Penumbra* bojājuma plašums starp pētījuma un kontroles grupām neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību ($\chi^2=1,70$; $df=2$; $p=0,42$), tomēr iezīmējas tendence plašākam *penumbra* apjomam grupā bez aterosklerotiskām izmaiņām un vājām kolaterālēm, salīdzinot ar ateroskleroze grupu. Savukārt labu kolaterāļu īpatsvars vāji korelē ar nelielāka *penumbra* defekta veidošanos ($r_s=0,22$; $p=0,03$). Minētās sakarības atspoguļotas diagrammu attēlā (5.5.attēls).

Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta testu starp nekrozes defekta plašumu pēc ASPECTS skalas un laiku kopš simptomu sākuma bija vērojama statistiski ticama atšķirība ($\chi^2=41,61$; $df=27$; $p=0,03$), taču papildus pēc Spīrmena korelācijas testa ticamu sakarību nekonstatēja ($p>0,05$).

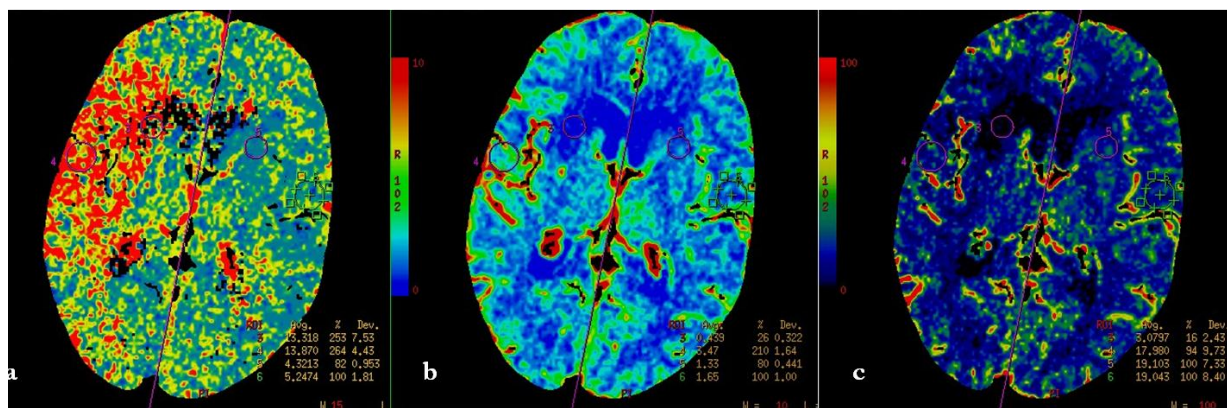


5.5. attēls. *Penumbra* un nekrozes apjoms pēc ASPECTS, korelācija ar kolaterālēm.

5.5. CT perfūzijas parametru kvantitatīvi mērījumi

Lai noteiktu CT perfūzijas mērījumu vērtības, tās tika mērītas **visiem pacientiem, kam bija apstiprināta diagnoze akūts cerebrāls išēmisks insults** (n=229) defekta puslodē vizuāli identificējot hipoperfūzijas zonu, tad papildus vērtējot atbilstību *core* zonai, ja defekts vizuāli vērojams visās – vidējā tranzīta laika (MTT), cerebrālā asins tilpuma (CBV) un cerebrālās asins plūsmas (CBF) kartēs. *Penumbra* zona tika noteikta, ja bija vērojama atšķirība starp CBF un CBV kartēm pie izmaiņām MTT kartē. Identificētajās *core* un *penumbra* zonās tika veikti mērījumi visās 3 kartēs un iegūtie mērījumu dati intereses zonā, kas bija pielāgota bojājumam, tika salīdzināti ar atradi normālos audos pretējā puslodē.

No 229 pacientiem CTP kartēs bija normāla atradne 76 (33%) gadījumos un patoloģiska atradne 153 (67%) gadījumos, no tiem izolētu neatgriezeniska tipa jeb „*core*” bojājumu atrada 36 (23%) gadījumos (CBV un CBF kartēs sakrita defekta zona), izolētu atgriezeniska tipa jeb „*penumbra*” bojājumu 41 (27%) gadījumā (CBV un CBF kartēs bojājuma zona nesakrita), kombinētu *penumbra* un *core* bojājumu 76 (50%) gadījumos. Attēlā zemāk atspoguļots kombinēts *penumbra* un *core* bojājums CT perfūzijas kartēs un veiktie mērījumi abās puslodēs (5.6. attēls).



5.6. attēls. Klīniskais gadījums*.

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

5.5.1. Absolūtās perfūzijas parametru vērtības

Absolūtās perfūzijas parametru vērtības noteiktas neizmainītos smadzeņu audos veselajā puslodē (229 pacientiem), *core* jeb nekrozes zonā (112 pacientiem) un *penumbra* jeb potenciāli atgriezeniska išēmiska bojājuma zonā (117 pacientiem). Izmantojot aprakstošās statistiskās metodes, tika aprēķinātas perfūzijas parametru (MTT, CBV un CBF) vidējās vērtības un standartdeviācijas katrā no interesējošām zonām – gan *penumbra*, gan *core* zonās.

Iegūtie dati apkopoti tabulā ar teksta apzīmējumu - vidējā vērtība (minimālā-maksimālā vērtība±standartdeviācija) (5.6. tabula).

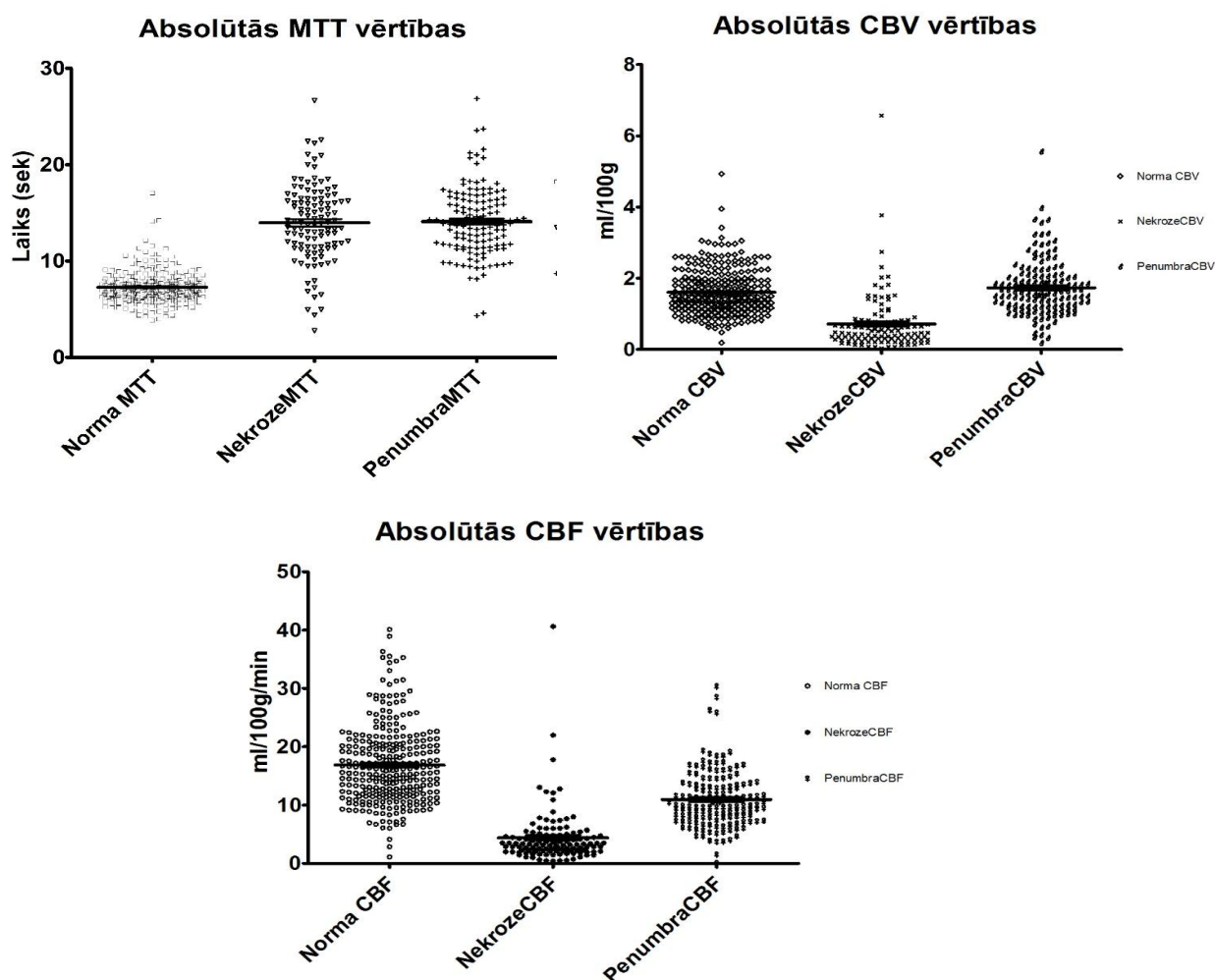
5.6. tabula

CT perfūzijas parametru absolūtie mērījumi

CTP parametri	MTT	CBV	CBF
	Vidējais tranzīta laiks	Cerebrālais asins tilpums	Cerebrālā asins plūsma
Norma (n=229)	7,28 (3,90-17,07 ±1,62)	1,60 (0,19-4,93 ±0,62)	16,85 (1,10-40,13 ±6,62)
p vērtība	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Nekroze (n=112)	13,98 (2,78-26,66 ±4,06)	0,70 (0,03-6,57 ±0,81)	4,36 (0,40-40,65 ±4,76)
p vērtība	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Penumbra (n=117)	14,10 (4,33-26,87 ±3,49)	1,72 (0,18-5,56 ±0,79)	10,94 (0,02-30,33 ±4,90)
p vērtība	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Datu analīzei izmantoja Vilkoksona saistīto pāru testu (*Wilcoxon signed rank test*), lai salīdzinātu mērījumu vidējās vērtības.

CT perfūzijas absolūto mērījumu (MTT, CBV, CBF) tendences atkarībā no bojājuma pakāpes (*penumbra* vai *core*) atspoguļotas grafiskā attēlā zemāk (5.7. attēls).



5.7. attēls. CT perfūzijas absolūto mērījumu tendences pēc išēmiskā bojājuma pakāpes.

Veicot datu salīdzinājumu nekrozes zonā un normālos smadzeņu audos starp vidējām mērījumu vērtībām MTT, CBV un CBF parametriem tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,0001$, Vilkoksona tests). Veicot mērījumu vidējo vērtību salīdzinājumu *penumbra* zonā un normālos smadzeņu audos starp vidējām mērījumu vērtībām MTT, CBV un CBF tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,001$, Vilkoksona tests).

Veicot mērījumu salīdzinājumu pa pāriem *core* un *penumbra* zonā starp MTT vērtībām statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja ($p > 0,05$, Vilkoksona tests). Starp *core* un *penumbra* zonām CBV un CBF vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,0001$, Vilkoksona tests).

MTT mērījumi hipoperfūzijas apvidū gan *penumbra*, gan nekrozes zonās bija paaugstināti, salīdzinot ar normālo atradi un līdzīgās vērtībās absolūtos skaitļos (5.6. attēlā augšējā attēlā pa kreisi). Savukārt CBV vērtības *penumbra* zonā bija tuvu normas vērtībām - nedaudz zem vai virs tās (5.6. augšējais attēls pa labi), un ar izteiktu samazinājumu nekrozes zonā. CBF vērtības bija ar samazinājumu *penumbra* zonā un izteiktu samazinājumu *core* zonā (5.6. apakšējais attēls).

Balstoties uz vienfaktoru ANOVA testu novērojām statistiski ticamu atšķirību starp kombinēta išēmiska bojājuma (*core+penumbra*) grupu un izolēta *core* vai *penumbra* grupu pēc perfūzijas parametru mērījumu vidējiem rangiem (MTT, CBV un CBF). CBV un CBF vidējās vērtības bija zemākas *penumbra* apvidū tiem pacientiem, kam novēroja kombinētu bojājumu (*core+penumbra*) salīdzinot ar izolēta *penumbra* bojājuma grupu ($p = 0,03$; $p = 0,008$). Vērojama arī tendence augstākām MTT vērtībām kombinācijas grupā, salīdzinot ar izolētu nekrozes bojājumu ($p = 0,01$) un *penumbra* izolētu zonu statistiski ticami ($p = 0,0001$). Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības absolūtām CBV vidējām vērtībām nekrozes zonā pie kombinēta bojājuma (*core+penumbra*) salīdzinot ar izolētu nekrozes zonu ($p = 0,1$) un CBF vidējām vērtībām salīdzinot ar izolētu nekrozes zonu ($p = 0,5$).

5.5.2. Perfūzijas parametru relatīvās mērījumu vērtības

Ņemot vērā smadzeņu hemodinamisko parametru individuālo variabilitāti un *penumbra* un *core* zonu tuvo novietojumu, par ticamākām tika uzskatītas relatīvās vērtības, respektīvi, procentuālās parametra vērtības – tika veikti mērījumi interesējošās zonās salīdzinot ar pretējās puslodes identisku zonu, kas tika noteikta kā 100%. Un turpmāk tekstā relatīvās vērtības apzīmētas ar mazo burtu *r* (piem. MTT*r* – relatīvais vidējā tranzīta laiks, un vērtības izteiktas procentos(%)).

Ar Kolmogorova-Smirnova testu pārbaudījām relatīvo vērtību sadalījumu, un ieguvām, ka dati atbilst normālam sadalījumam tikai *penumbra* CBV*r* un CBF*r* mērījumiem, un pārējos gadījumos neatbilst normālam sadalījumam ($p < 0,05$), tāpēc centrālās tendences raksturošanai izmantojām mediānu, modu un starpkvartīļu izkliedi.

Datu analīzei izmantoja Vilkoksona saistīto pāru testu (*Wilcoxon signed rank test*), lai salīdzinātu mērījumu vidējās vērtības. Apkopoto vērtību rezultāti atspoguļoti tabulā (5.7.tabula).

5.7. tabula

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

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

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

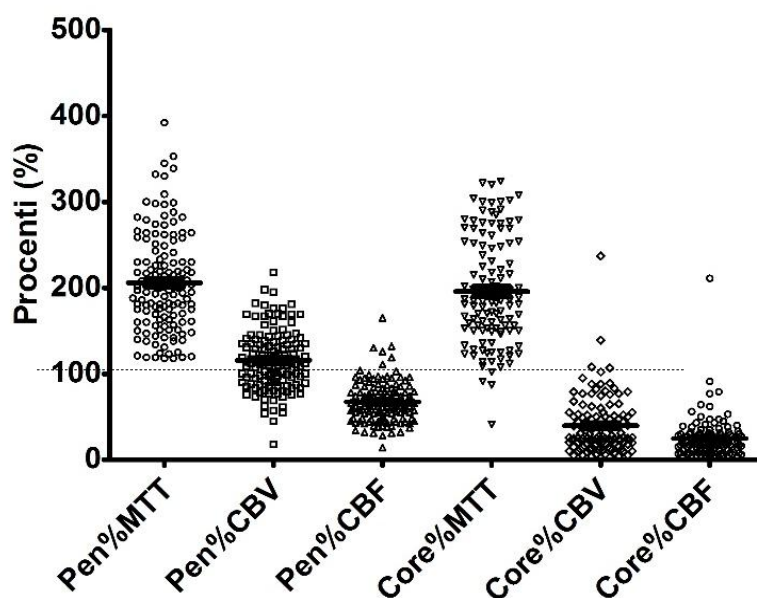
Lai definētu *core* tipa bojājumu relatīvās vērtības bija MTTr 150-250%, ar vidējo vērtību 190%; CBVr 18-52%, ar vidējo vērtību 31%; CBFr 12-30%, ar vidējo vērtību 22%, no kā izriet sekojošais – ka *core* zonu robežvērtības MTTr ir >150%, CBVr <50%, CBFr <30%.

Veidojas robežzona CBVr 50-90% un CBFr 30-50%, kas tika mūsu pētījumā uzskatīta par atbilstošu *penumbra* zonai, tuvāk mazākajām vērtībām dēvējot to par dziļu *penumbra* zonu.

Ņemot vērā, ka gan nekrozes, gan *penumbra* zonā ir vērojama liela starpkvartīļu izkliede MTTr parametram, salīdzinot ar CBVr un CBFr parametriem, tad ar lielāku ticamību tā robežvērtība hipoperfūzijas noteikšanā bija uzskatāma zemākā vērtība >150% gan *core*, gan *penumbra* zonai.

Vērtējot korelācijas ar Spīrmena korelācijas testu starp perfūzijas parametriem konstatēja, ka pastāvēja vidēja un statistiski ticama korelācija *penumbra* zonā un normālos audos starp CBVr parametriem ($r_s=0,47$; $p < 0,001$) un CBFr parametriem ($r_s=0,43$; $p < 0,0001$), starp *core* zonu un normāliem audiem CBFr parametri korelē vāji, bet statistiski ticami ($r_s=0,18$; $p=0,04$). Savukārt starp *penumbra* un nekrozes zonām CBFr parametri bija ar statistiski ticamu un vāju korelāciju ($r_s=0,26$; $p=0,01$) un MTTr parametri korelēja vāji līdz vidēji un statistiski ticami starp minētajām zonām ($r_s=0,34$; $p=0,001$).

Grafiskajos attēlos zemāk atspoguļotas relatīvo parametru tendences hipoperfūzijas zonās, salīdzinot ar pretējo puslodi, kas noteikta ar vērtību 100% katram pacientam individuāli (apzīmēta ar raustītu līniju 5.8.attēlā).



5.8. attēls. CT perfūzijas relatīvo parametru tendences išēmijas zonās (*core* pret *penumbra*).

Analizētie rezultāti norāda uz to, ka pie paaugstināta MTT rādījuma ir iespējams identificēt perfūzijas deficītu bez precizējuma par išēmiskā bojājuma pakāpi. lietojot relatīvo mērījumu robežvērtību $>150\%$. CBF parametrs bijis izteikti atšķirīgs un ticams parametrs defekta precizēšanā, tādēļ, ņemot vērā variablās CBV vērtības *penumbra* bojājuma gadījumā un izteikti samazinātās vērtības *core* bojājuma gadījumā, ir iespējams diferencēt išēmiskā bojājuma veidus un pakāpi (*core* un *penumbra*).

Ekstrakraniālo asinsvadu stenožu grupas salīdzinot ar CTP parametriem pēc vienfaktoru ANOVA testa ar *post hoc* analīzi LSD konstatēja, ka relatīvās vērtības *penumbra* zonā bija ar izteiktāku MTT pagarinājumu un augstākiem CBV un CBF rādītājiem pie ekstrakraniālām stenotiskām izmaiņām asinsvados izteiktu stenožu grupā 70-99% un mazākiem rādītājiem a. carotis interna oklūzijas grupā MTT 193% un 217%; CBV 126% un 111%; CBF 76% un 51%). Līdzīga sakarība ar augstākām vērtībām bija vērojama arī *core* zonā starp minētajām stenožu grupām (MTT 225% un 180%; CBV 25% un 50%; CBF 25% un 18%). No tā secinām, ka CT perfūzijas parametri oklūzijas grupā atbilst salīdzinoši sliktākam hemodinamiskam stāvoklim ($p<0,01$).

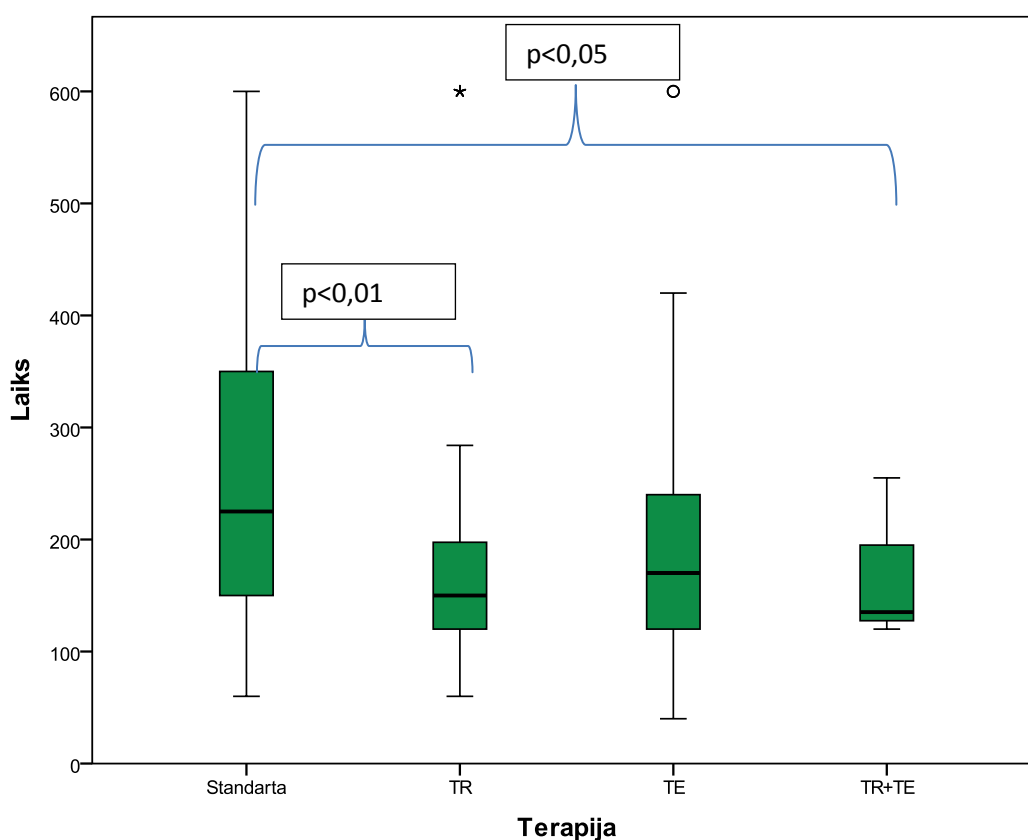
Absolūtos mērījumos bija vērojama tendence pakāpeniskam vērtību samazinājumam *core* zonā no 50-69% stenožu grupas līdz oklūzijas grupai, kas liecina par to, ka pacientiem ar vidējas pakāpes stenozēm pie vizuāli vērtējamas nekrozes ir hemodinamiski labāki rādītāji kā pārējo stenožu grupu pacientiem ($p<0,01$).

Vērtējot perfūzijas **parametru rādītājus dažādās CI etioloģiskās grupās pēc TOAST**, bija vērojamas tendences relatīviem rādītājiem (MTTr, CBVr, CBFr). Tā kā vērtībām nebija normāla sadalījuma pazīmes tika izmantots neparametriskais Kruskala-Valisa tests. *Penumbra* zonā relatīvie parametri visi bija augstāki aterotrombotiskas ģenēzes CI gadījumos, salīdzinot ar kardioembolisku ģenēzi, kas liecina par labākiem *penumbra* rādītājiem pacientiem ar aterosklerozi un ar savstarpēji pretēju tendenci *core* zonā, tomēr starp CI grupām statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja ($p>0,05$).

Salīdzinot **smadzeņu perfūzijas parametrus pēc terapijas grupām** (standarta medikamentozā, intravenoza trombolīze, mehāniska trombektomija un rekanalizācijas terapiju kombinācija) bija vērojama tendence zemākām CBF un CBV vērtības trombektomijas gadījumos, kas ir saistāma ar ilgāku laiku kopš simptomu sākuma trombektomijas gadījumā, salīdzinot ar trombolīzi. Minētais tika precizēts ar vienfaktora ANOVA testu salīdzinot terapijas grupas pēc laika un konstatēja statistiski ticamu atšķirību ($F(3,225)=3,97$; $p<0,001$) un vāju statistiski ticamu korelāciju pēc Spīrmena testa ($r_s=-0,24$; $p<0,001$).

5.6. Ārstēšanas veidi

Akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) ārstēšana 229 pacientiem saskaņā ar starptautiskām un nacionālām vadlīnijām pamatā bija **standarta medikamentozā terapija** 153 pacientiem (66,81%). **Aktīva rekanalizācijas terapija** - intravenoza trombolīze tika veikta 43 pacientiem (18,8) vai mehāniska trombektomija 30 pacientiem (13,1%) (24 priekšējās cirkulācijas baseinā, 6 mugurējās cirkulācijas baseinā), un 3 (1,3%) pacienti saņēma kombinētu rekanalizācijas terapiju – gan trombolīzi, gan trombektomiju. Balstoties uz Kokrena-Hanzela-Mantela testu, secināts, ka izredžu attiecības trombektomijai un trombolīzei atšķīrās statistiski ticami ($p=0,01$).



5.9. attēls. Cerebrāla išēmiska insulta ārstēšanas veidu sadalījums pēc laika kopš simptomu sākuma.

TR- intravenoza trombolīze, TE – mehāniska trombektomija, TR+TE – trombolīzes un trombektomijas kombinācija.

Analizējot ārstēšanas veidus **atkarībā no asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācijas** konstatēja statistiski ticamu atšķirību ($\chi^2=34,29$; $df=12$; $p<0,0001$). Kaut gan bija vērojama trombolītiskas terapijas izvēle vairāk pie ACM M2 segmenta oklūzijas ($n=25$) un mehāniskas trombektomijas izvēle vairāk pie intrakraniālas oklūzijas ACM

M1 segmentā (n=11) un ekstrakraniālas un intrakraniālas oklūzijas kombinācijas (n=4), starp aterosklerozes un kontroles grupu statistiski ticamu atšķirību nekonstatēja ($p>0,05$). Vērtējot izvēlēto terapiju pēc lokalizācijas un laika, M2 oklūzijas gadījumi līdz 4,5 stundām ir saņēmuši trombolītisku terapiju vairākumā gadījumu, tomēr M1 un ACI oklūzijas reti tika ārstētas ar trombolīzi, biežāk izvēlējās trombektomiju gan līdz, gan pēc 4,5 stundām, un ACI un ACM proksimālas oklūzijas virs 4,5 stundu laika loga tikai trombektomijas ceļā.

Visu oklūzijas lokalizāciju veidiem līdzīgā apjomā bija pielietota standarta medikamentoza terapija, kas uzsākta vidēji līdz 230 minūtēm kopš saslimšanas sākuma (minimāli un maksimāli 80-600 minūtes), intravenoza trombolīze vidēji uzsākta 150 minūšu laikā (80-270 minūtes) un trombektomija vidēji 180 minūšu (70-420 minūtes) un terapiju kombinācija 130 minūšu laikā (120-270) kopš simptomu sākuma. Pacienti, kuriem laiks kopš simptomu sākuma nebija zināms bija iedalīti laika vienībā virs 600 minūtēm. Laika un ārstēšanas veida saistība atspoguļota diagrammu attēlā (5.9. attēls). Laiks kopš simptomu sākuma bija atšķirīgs statistiski ticami starp standarta un rekanalizācijas terapijām ($p<0,05$), jo īpaši trombolīzes terapiju ($p<0,01$).

Vērtējot **saistību izvēlētajam ārstēšanas veidam un CT perfūzijas attēlos redzamā deficīta pakāpei un veidam** konstatēja statistiski ticamu, vāju korelāciju pēc Spīrmēna korelācijas testa ($r_s=0,20$; $p=0,002$). Pie normālas CT perfūzijas atradnes prevalēja standarta medikamentozas terapijas izvēle (n=66) vai trombolīzes terapija (n=10). Pie patoloģiskas atradnes izolēta *core* tipa bojājuma nedaudz biežāk izmantoja trombolīzes terapiju, nekā trombektomiju (7 un 4 pacientiem), savukārt izolēta *penumbra* tipa bojājuma gadījumā 2 reizes biežāk trombolīzi (9 un 4 pacientiem), un kombinēta *core* un *penumbra* bojājuma gadījumā trombolīze un trombektomija bija pielietota vienādi bieži (17 un 18 pacientiem).

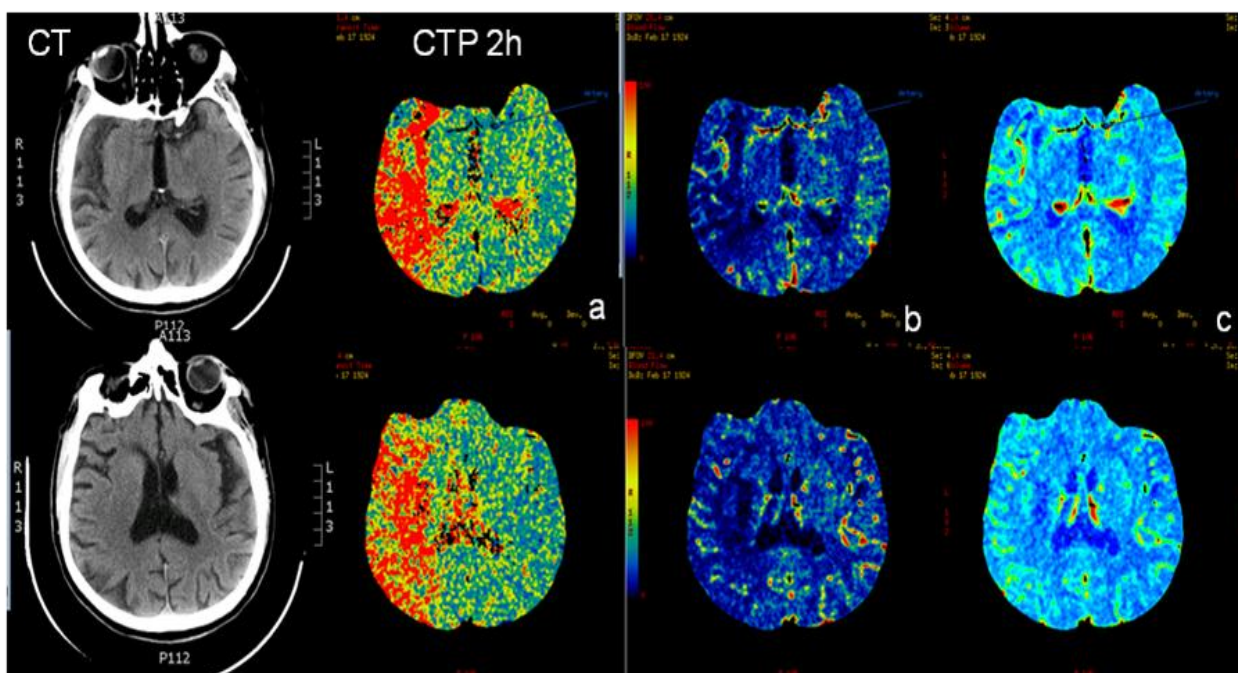
Visi minētie absolūtie skaitļi turpmāk šajā sadaļā grupēti pēc išēmijas pakāpes 2 grupās: *core* un *penumbra*.

Meklējot **sakarības starp izvēlēto ārstēšanas veidu un išēmijas pakāpes lokalizāciju un plašumu CT perfūzijas attēlos** izmantoja Pīrsona hī kvadrāta statistisko metodi un konstatēja statistiski ticamu atšķirību starp *core* un *penumbra* grupām ($\chi^2=47,92$; $df=9$; $p<0,0001$) ar vāju statistiski ticamu korelāciju pēc Spīrmena korelācijas testa ($r_s=0,18$; $p=0,04$).

Core tipa bojājuma gadījumā ($n=112$) visbiežāk ir bijusi lietota standarta medikamentozā terapija no 67 gadījumiem pie parciāla puslodes ($n=29$; 43%) un kombinētu bazālo gangliju un puslodes bojājumu gadījumā ($n=24$; 36%), kā arī tā bija galvenā metode totāla puslodes defekta gadījumā ($n=14$; 21%). Savukārt trombolīze no 25 gadījumiem visbiežāk (76%) lietota parciāla puslodes defekta situācijā ($n=19$). Trombektomija no 17 gadījumiem visbiežāk pielietota bazālo gangliju un puslodes kombinēta defekta gadījumā ($n=10$; 59%), kā arī 2 reizes biežāk kā trombolīze pie izolētas zemgarozas kodolu nekrozes ($n=4$; 24%). Rekanalizējošas terapijas kombinācija bija izmantota tikai puslodes un bazālo gangliju defekta kombinētos gadījumos ($n=3$; 12%).

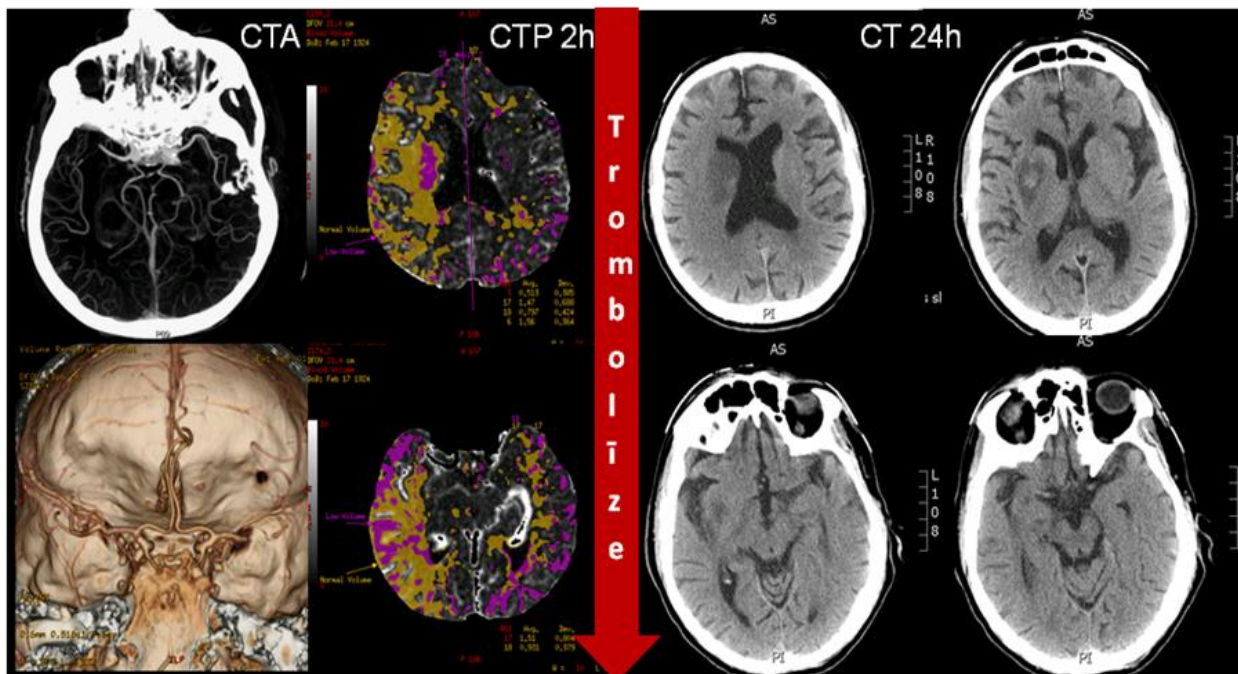
Penumbra tipa bojājuma gadījumā ($n=117$) no terapijas veidiem prevalēja standarta medikamentozā terapija ($n=86$; 74%) un no rekanalizējošas terapijas veidiem pielietoja trombolīzi ($n=18$; 15%) divas reizes biežāk kā trombektomiju ($n=13$; 11%), visi terapijas veidi pie šī bojājuma pakāpes saistīti vairāk ar puslodes parciālu defekta lokalizāciju.

No gadījumiem, kad nekrozes zona dinamikā samazinājās ($n=19$) - 52% bija saistīti ar trombektomiju ($n=10$), 16% ar trombolīzi ($n=3$) un 32% ar standarta terapiju ($n=6$). No gadījumiem, kad nekrozes zona dinamikā palielinājās ($n=56$) – 55% bija standarta terapijas grupā ($n=31$), 18% trombektomijas grupā ($n=10$) un 27% trombolīzes grupā ($n=15$). Pie nemainīgas atradnes no 117 pacientiem - 68% bija saistīti standarta terapiju ($n=80$), 8,5% ar trombektomiju ($n=10$), 21% ar trombolīzi ($n=25$) un 2,5% ar kombinētu terapiju ($n=3$). Pīrsona hī kvadrāta tests uzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp terapijas grupām un kontroles izmeklējumu rezultātiem ($\chi^2=50,30$; $df=9$; $p<0,0001$). Skatīt klīnisko piemēru par izmeklējumu akūtā etapā un terapijas rezultātu kontroli ar CT metodi (5.10 un 5.11.attēls).



5.10. attēls. Klīniskais gadījums*.

V., 69 g., kreisās puses hemiparēze, 2 stundas kopš simptomu sākuma, a – MTT karte, b – CBF karte, c – CBV karte. NCT atradne bez patoloģijas. Visās 3 CT perfūzijas kartēs redzamais defekts atbilsts *core* bojājumam nucleus lentiformae lokalizācijā labā pusē (ASPECTS 9), šo zonu apņem *penumbra* bojājums, ko identificē kā neatbilstību starp CBV un CBF kartēm pie izmainītas MTT kartes. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.



5.11. attēls. Klīniskais gadījums turpinājums*.

V., 69 g., kreisās puses hemiparēze, 2 stundas kopš simptomu sākuma, CTA MIP un 3D attēlos redz ACM oklūziju labā pusē M1/M2 segmentā. CT perfūzijas modificētās kartēs redzams neatgriezenisks defekts nucleus lentiformae lokalizācijā (rozā), šo zonu apņem *penumbra* bojājums (dzeltens). Salīdzinājumam kontroles CT izmeklējums pēc 24 stundām parāda lokālu defektu nucleus lentiformae atbilstoši paredzamajam apjomam pirmajās stundās CTP kartēs. Pacientam labs iznākums trombolīzes terapijas rezultātā. * Attēli pētījuma pacientiem no autores arhīva.

Neiroloģisko un radioloģisko skalu izmaiņu sadalījums, sākumā un izrakstoties vai kontroles izmeklējumos, pēc terapijas veida sniegts tabulā (5.8. tabula).

5.8. tabula

Neiroloģisko un radioloģisko skalu izmaiņu sadalījums pēc terapijas veida

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

No minētiem rezultātiem secinām, ka nemainīga nekrozes zona saistāma ar trombolīzes terapijas veidu, savukārt samazinātas nekrozes grupā prevalēja trombektomijas metode un palielinātas nekrozes zonas grupā standarta medikamentozā terapija, kaut gan neiroloģisko skalu vērtējums ir ar uzlabošanos visu pielietoto terapiju gadījumā, tomēr jāatzīmē, ka aktīvas rekanalizējošas terapijas gadījumos NIHSS vērtības iestājoties bijušas atbilstoši klīniski smagākas pakāpes CI, salīdzinot ar standarta terapijas grupu.

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

Lai vērtētu radioloģisko un klīnisko atradnes korelāciju – analizējām gan vizuāli novērtējamā defekta plašuma skalas radioloģiski (ASPECTS), gan klīniskās neiroloģiskā stāvokļa skalas (NIHSS, mRS). ASPECTS skalas vērtējums CI pacientiem pēc *core* lokalizācijas CT perfūzijā. Gan iestājoties, gan kontroles izmeklējumos ASPECTS vērtības bija visas skalas diapazonā no 1 līdz 10, bet mediānā vērtība ietājoties 8, kontroles izmeklējumā - 8 balles ar starpkvartiļu izkliedi 7-10 iestājoties un 7-9 kontroles izmeklējumā. NIHSS skalas vērtības iestājoties aptvēra diapazonu no 1-30, izrakstoties sakarā ar letālu iznākumu skalas maksimālā vērtība sasniedza 42 balles. Iestājoties CI pacientiem NIHSS skalas mediānā vērtība bija 11 un starpkvartiļu izkliede 6-18, izrakstoties nedaudz zemāka - 6 balles (starpkvartiļu izkliede 3-17).

Modificētā Rankina skala (mRS) iestājoties bija vērtībās no 1 līdz 5 un izrakstoties no 1 līdz 6 ballēm, mediānā vērtība iestājoties 5 (starpkvartīļu izkliede 4-5), un izrakstoties mazāka – mediānā vērtība 4 balles (starpkvartīļu izkliede 2-5). Visiem analizētajiem skalu parametriem Pēc Kolmogorova-Smirnova testa datu sadalījums atbilda normālam ($p>0,05$).

Gan radioloģijas parametru (ASPECTS skalas) un CT perfūzijas išēmiskā defekta veida (*penumbra*, *core* vai kombinācija), gan neiroloģiskās stāvokļa vērtējuma skalas (NIHSS un mRS) parādīja Pīrsona hī kvadrāta statistiskā analīzē ticamu atšķirību akūtas cerebrālas išēmijas patoloģijas noteikšanā - ASPECTS iestājoties ($p<0,0001$), ASPECTS kontroles izmeklējumā ($p<0,0001$), NIHSS iestājoties ($p<0,0001$), NIHSS izrakstoties no stacionāra ($p<0,005$), mRS iestājoties ($p<0,0001$), mRS izrakstoties ($p=0,015$) un CT perfūzijas defekta veids ($p<0,0001$).

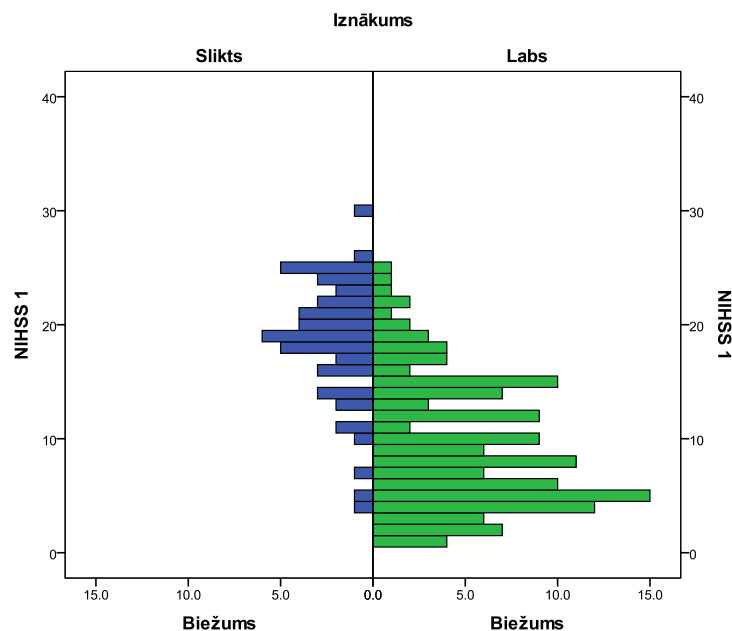
Ar atkarīgo izlašu t-testa palīdzību tika analizēti parametri sākumā un izrakstoties. Statistiski ticamas atkarīgo izlašu parametru atšķirības ieguva visās grupās - gan ASPECTS grupā ($t(146)=3,92$; $p<0,0001$), gan mRS grupā ($t(189)=8,42$; $p<0,0001$); gan NIHSS grupā ($t(189)=2,1$; $p=0,03$). Korelācija starp sākotnējo un izrakstīšanās parametriem bija vidēja NIHSS skalām ($r=0,6$; $p<0,0001$) un mRS skalām ($r=0,58$; $p<0,0001$) un cieša ASPECTS skalām ($r=0,76$; $p<0,0001$).

NIHSS skalas vērtējums izrakstoties tika iedalīts labvēlīgā iznākumā (≤ 6 balles), vidēji labvēlīgā iznākumā (7-15 balles) un nelabvēlīgā iznākumā (≥ 16 ballēm). Šajā pētījumā statistiskās analīzes veikšanai grupas tika apvienotas līdz 16 ballēm ($n=50$) labvēlīgs iznākums un virs 16 ballēm ($n=139$) nelabvēlīgs iznākums. Tāpat mRS skalas vērtējums ≥ 2 tika uzskatīts par nelabvēlīgu. Tā kā NIHSS un mRS skalu vērtības izrakstoties korelēja statistiski ticami ($r=0,46$; $p<0,0001$), mēs turpmākam iznākuma dalījumam izmantojām NIHSS skalu.

Vērtējot iestāšanās NIHSS skalas vērtības un salīdzinot ar NIHSS skalas vērtībām izrakstoties, konstatēja, ka tiem pacientiem, kam NIHSS iestājoties bija līdz 15 ballēm konstatēts slikts iznākums 11 gadījumos, labs iznākums 117 gadījumos, un gadījumos, kad iestājoties NIHSS bija virs 16 ballēm rezultātā slikts iznākums vērojams 39 gadījumos, un labs iznākums 22 gadījumos, kas liecina, ka sākotnējās NIHSS skalas vērtības korelē ar iznākumu (Pīrsona korelācijas tests $r=0,57$; $p<0,0001$).

Pacientiem ar iestāšanās NIHSS virs 16 ballēm ir aptuveni 19 reizes lielāka izredžu attiecība nelabvēlīgam iznākumam ($OR=19,77$; $p<0,0001$, Kohrana-Mantela-Hanzela tests). Rezultāts grafiski attēlots histogrammā (5.12. attēls) un mRS skalas

vērtējumā labs iznākums bija 16 pacientiem ar iestāšanās mRS līdz 2 ballēm, bet kopumā 57 gadījumos bija labvēlīgs iznākums un 131 gadījumos nelabvēlīgs iznākums, līdzīgās proporcijās kā NIHSS skalas vērtībām.



5.12. attēls. Klīniskā iznākuma korelācija ar NIHSS skalas vērtību iestājosies

Salīdzinot iznākumu pēc etioloģiskiem CI apakštipiem, konstatēja, ka tikai sīko asinsvadu patoloģijas izraisīta CI gadījumā viennozīmīgi bija vērojams labvēlīgs iznākums ($n=22$), pārējo apakštipu CI gadījumos bija gan labvēlīgs, gan nelabvēlīgs iznākums, ar vieglu tendenci labvēlīgam iznākumam ($\chi^2=16,52$; $df=4$; $p=0,002$).

Vērtējot diagnostiskās efektivitātes aspektus akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) diagnostikā radioloģiskiem parametram ASPECTS iestājosies (ASPECTS1) un klīniskiem parametriem (NIHSS skalai un Modificētā Rankina skalai iestājosies un izrakstoties), konstatēts, ka ASPECTS sākumā (ASPECTS 1) ir viens no precīzākajiem parametriem iznākuma agrīnā noteikšanā pēc lēmumu pieņemšanas līknes (*Receiver Operating Characteristics - ROC*) un loģistiskās regresijas vienādojuma aprēķinātās varbūtības robežvērtība ir 0,82 (AUC=0,78, 95% TI 0,68-0,85), jutība 69% un specifiskums 82%, negatīvā paredzamā vērtība NPV=0,89 (95% TI=0,80-0,94) un pozitīvā paredzamā vērtība PPV=0,40 (95%TI=0,26-0,56), diagnostikas efektivitāte ir 71%. Visi vienādojumā iekļautie koeficienti bija statistiski ticami būtiskuma līmenī ($p<0,05$).

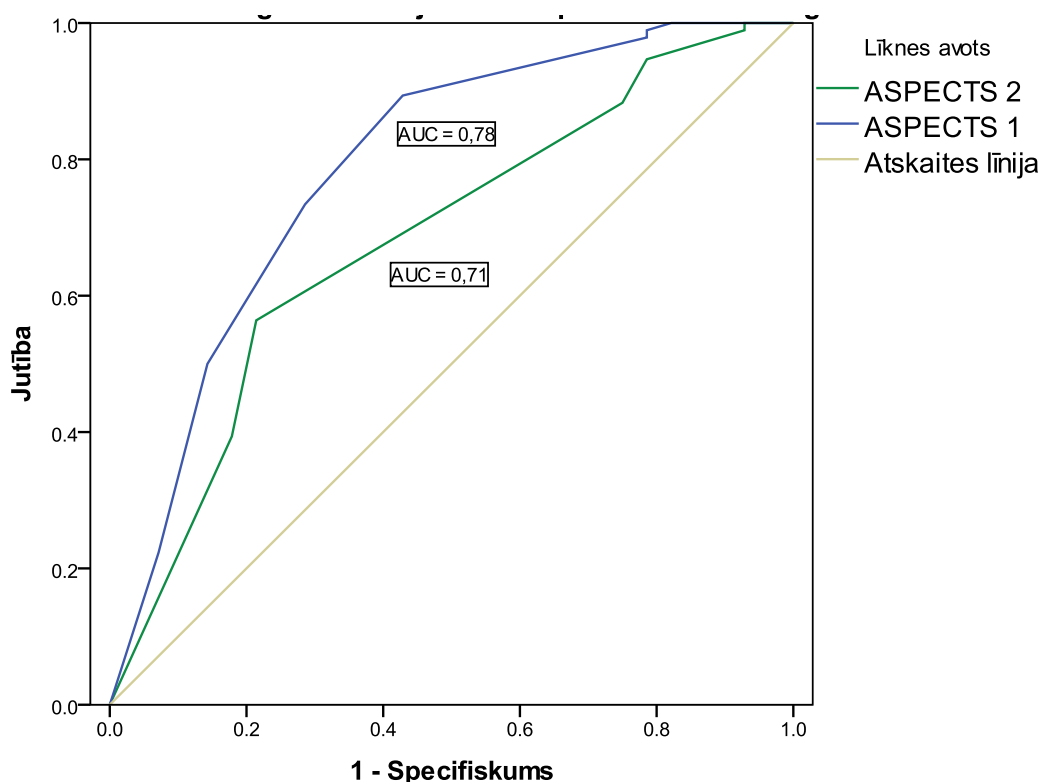
Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi, izveidoja sekojošu modeli iznākuma paredzēšanai:

$$p = \frac{e^{-2,25+0,44 \cdot ASPECTS_1}}{1+e^{-2,25+0,44 \cdot ASPECTS_1}} \quad (5.1)$$

jeb $\text{Logit}(p) = -2,25 + 0,44 \cdot ASPECTS_1$.

Otrais efektīvākais diagnostikas parametrs bija ASPECTS izrakstoties (ASPECTS 2) ar jūtību 57%, bet specifiskumu 78% (AUC=0,71; 95% TI 0,60-0,82, $p < 0,0001$), PPV=0,6 (95% TI=0,40-0,79), NPV=0,88 (95% TI=0,79-0,93) un no neiroloģiskiem parametriem statistiski ticamu vērtību uzrādīja tikai sākotnējais NIHSS skalas vērtējums (NIHSS 1) ar jūtību 77% un specifiskumu 90% (AUC=0,33, 95% TI 0,21-0,45, $p=0,006$), PPV=0,7 (95% TI=0,50-0,78), NPV=0,89 (95% TI=0,80-0,93) savukārt pārējie klīniskie parametri (NIHSS skalas vērtējums izrakstoties un mRS gan saslimšanas sākumā, gan izrakstoties) statistiski ticamu efektīvu vērtību neuzrādīja.

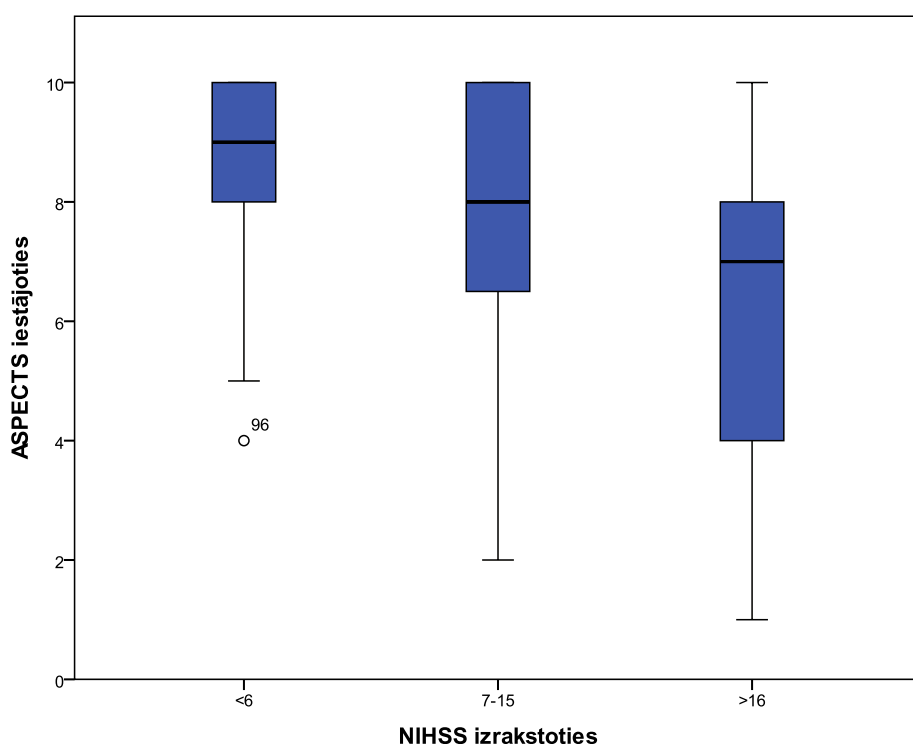
Iegūtie rezultāti ASPECTS sākumā un izrakstoties atspoguļoti grafiskā attēlā (5.13. attēls).



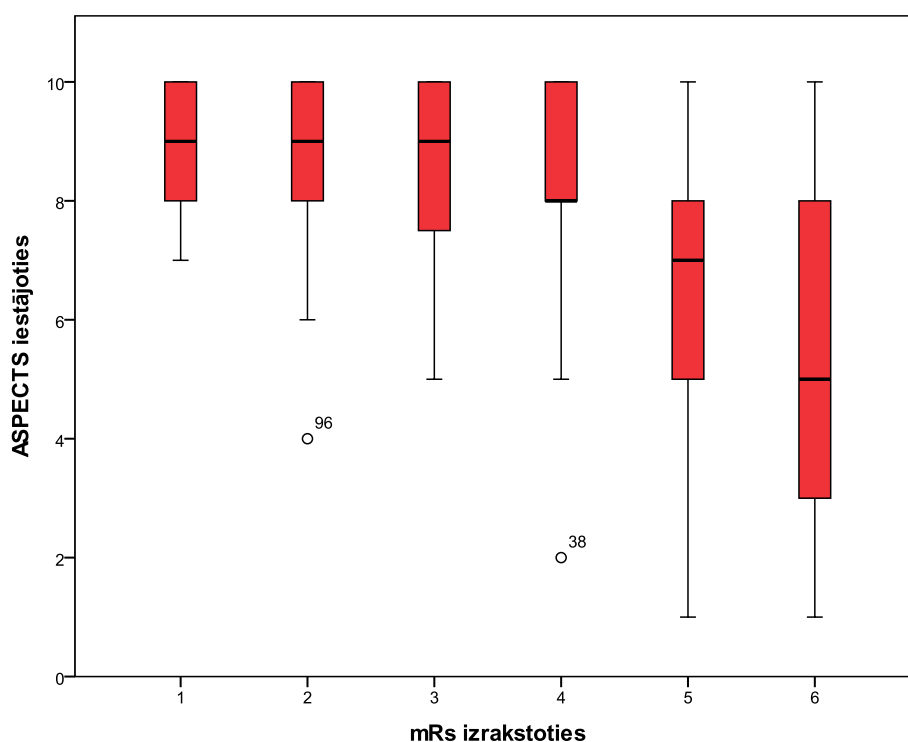
5.13. attēls. Radioloģiskās skalas (ASPECTS) precizitāte attiecībā pret CI klīnisko iznākumu.

ASPECTS 1 - vērtējums ballēs iestādoties; ASPECTS 2 - vērtējums ballēs izrakstoties/iznākumā

Papildus analizējot CT perfūzijā noteikto ASPECTS skalas parametru saistību ar klīnisko iznākumu (salīdzinot parametrus *core* bojājuma lokalizācijā un NIHSS skalas vērtības izrakstoties) tika konstatēts, ka augstākas ASPECTS skalas vērtības iestājoties korelē ar zemākām NIHSS vērtībām izrakstoties vidēji un statistiski ticami ($r_s=0,57$; $p<0,0001$). Tāpat korelējot ASPECTS vērtības iestājoties ar mRS skalas vērtībām izrakstoties – zemākas mRS vērtības korelēja ar augstākām ASPECTS vērtībām pēc Spīrmena korelācijas testa statistiski ticami ($r_s=-4,21$; $p<0,0001$). Minētās sakarības redzamas attēlā zemāk (5.14. un 5.15. attēls).



5.14. attēls. Radioloģiskās skalas ASPECTS iestājoties sakarība ar neiroloģisku skalu vērtējumiem izrakstoties. Attēlā korelācija ar NIHSS skalas vērtībām izrakstoties.



5.15. attēls. Radioloģiskās skalas ASPECTS iestājoties sakarība ar neiroloģisku skalu vērtējumiem izrakstoties. Attēlā korelācija ar mRS skalas vērtībām izrakstoties

Papildus analizējot CT perfūzijā noteikto relatīvo parametru diagnostisko efektivitāti attiecībā pret klīnisko iznākumu (salīdzinot parametrus *core* bojājuma lokalizācijā un NIHSS skalas vērtības izrakstoties) tika vērtētas balstoties uz ROC līknes testu, un laukumu zem līknes (ang. *area under curve* - AUC). Visaugstāko precizitāti konstatēja CBVr parametram (AUC=0,75; 95% TI=0,63-0,87), tad CBFr parametram (AUC=0,73; 95% TI=0,61-0,85), kuri kopumā vērtējami kā vāji diagnostiskie parametri, un vismazāko precizitāti MTTr parametram pie robežvērtības 150% (AUC=0,65; 95% TI=0,52-0,77), kura gadījumā laukums zem līknes vērtējams kā maznozīmīgs diagnostiskam testam. Balstoties uz Lēvena testu, secināts, ka labvēlīga vai nelabvēlīga iznākuma gadījumos relatīvā parametra CBFr sadalījuma platums nekrozes zonā statistiski ticami neatšķiras ($p=0,39$).

Balstoties uz neatkarīgo izlašu t-testu, secināts, ka vidējais relatīvais CBVr parametra lielums statistiski ticami neatšķiras aterosklerozes un kontroles grupā ($p=0,12$).

Lai novērtētu ASPECTS un kolaterāļu ietekmi uz iznākumu, tika izmantots sekojošs loģistiskās regresijas kombinēts modelis ar robežvērtību 0,76 iznākuma

paredzēšanai pēc parametriem ASPECTS iestājoties un kolaterāles (šajā gadījumā iedalītas 2 grupās):

$$p = \frac{e^{-3,11+1,18+0,29*ASPECTS_1+Collaterals2groups}}{1 + e^{-3,11+1,18+0,29*ASPECTS_1+Collaterals2groups}} \quad (5.2)$$

jeb $\text{Logit}(p) = -3,11 + 1,18 + 0,29 * ASPECTS_1 + \text{Kolaterāles2grupas}$.

Visi vienādojumā iekļautie koeficienti bija statistiski ticami būtiskuma līmenī ($p < 0,05$) (5.9. tabula). Balstoties uz ROC līknes analīzi, secināts, ka loģistiskās regresijas vienādojuma aprēķinātās varbūtības robežvērtība ir 0,76 (AUC=0,78, 95% TI 0,70-0,86), jutība 82% un specifiskums 64%, negatīvā paredzamā vērtība (NPV=0,93; 95% TI=0,87-0,96) un pozitīvā paredzamā vērtība (PPV=0,38; 95% TI=0,24-0,53), diagnostiskā efektivitāte ir 70,5%.

5.9. tabula

Loģistiskās regresijas vienādojumā iekļautie koeficienti

Parametrs	B vērtība	Standartklūda	Wald koeficients	df	P vērtība	Izredžu attiecība
ASPECTS iestājoties	0,295	0,103	8,276	1	0,004	1,343
Kolaterāles 2 grupas	1,180	0,493	5,726	1	0,017	3,253
Konstante	-3,111	0,732	18,078	1	0,000	0,045

Izredžu attiecība NIHSS labvēlīgam iznākamam, ja ASPECTS sākumā palielinās par vienu vienību ir 1,3 reizes lielāka (95%TI=1,09-1,64) un ar labām kolaterālēm par 3,2 reizēm lielāka izredžu attiecība labvēlīgam iznākamam (95% TI=1,23-8,54). Pacienti ar vājām un malignām kolaterālēm ir 9 reizes lielāks izredžu risks sliktam iznākamam, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir labas kolaterāles (OR=9,05; 95% TI = 4,35-18,97; $p < 0,0001$, Mantela-Hanzela tests). ASPECTS sākumā bija statistiski ticams parametrs labvēlīgam iznākamam (Wald=8,27; $p=0,04$) tāpat kā kolaterāles (Wald=5,72; $p=0,017$). Izveidotais loģistiskās regresijas modelis izskaidroja 30% no izmaiņām (Nagelkerke's $R^2=0.31$) un kopumā varēja paredzēt 80% pacientu iznākumu.

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

Lai vērtētu multimodāla CT protokola jutības, specifiskuma un precizitātes parametrus, tika vērtēti visi gadījumi, kam veikti visi 3 izmeklējumi (n=306), attiecinot tos pret kontroles izmeklējumu vai klīniskiem datiem. Šīs analīzes ietvaros vērtēts vai bezkontrasta, CT angiogrāfijas attēlos un CT perfūzijas kartēs bija vērojamas CI raksturīgas izmaiņas vai nē un vai tās saskanēja ar klīniskām sūdzībām.

Bezkontrasta CT izmeklējumā galvas smadzenēm (NCT) tika konstatēta patoloģija 75 (24,5%) gadījumos un normāla atradne 231 (75,5%) gadījumā. CT angiogrāfijas (CTA) pamata attēlos saskatīja perfūzijas defektu 92 (30,1%) gadījumos un nesaskatīja 214 (69,9%) gadījumos, taču vērtējot CTA atradi kopā ar asinsvadu pārmaiņām patoloģiju saskatīja 186 (60,8%) gadījumos, normālu atradi 120 (39,2%) gadījumos. CT perfūzijas (CTP) kartēs konstatēja patoloģiju 172 (56,2%) gadījumos un normāla atradne bija sastopama 134 (43,8%) gadījumos. Kopējā multimodālā protokola patoloģiska atradne bija 2/3 gadījumu (n=203) un normāla atradne 1/3 gadījumu (n=103).

Pēc radioloģiskās cerebrāla išēmiska insulta apakšgrupām bija vērojama biežāka CT perfūzijas defekta sastopamība priekšējās cirkulācijas baseinā parciālam CI (n=101) un normāla atradne CT perfūzijā lakunāra CI tipa gadījumā (61 gadījumā no 72), jo izmeklējuma zonā defekta vieta nebija ietverta 29 gadījumos un bija ietverta, bet nebija diagnosticēta - 32 gadījumos.

Vērtējot metodes pēc jutības, specifiskuma un precizitātes, tika noteiktas sekojošas vērtības bezkontrasta galvas smadzeņu NCT (jutība 35%, specifiskums 92%, precizitāte 62%), CTA pamata attēlu iespējas perfūzijas defekta noteikšanā (jutība 48%, specifiskums 93%, precizitāte 68%), CTA pievienojot arī asinsvadu stāvokļa interpretāciju (jutība 87%, specifiskums 72%, precizitāte 80%). Visaugstākos rādītājus sasniedza CT perfūzijas modalitāte (jutība 80%, specifiskums 89%, precizitāte 84%), un ar nedaudz mazāku specifiskumu un precizitāti arī apvienotais multimodālais CT protokols (jutība 79%, specifiskums 84%, precizitāte 81%). Iegūtie dati apkopoti tabulā (5.10. tabula).

5.10. tabula

Multimodāla protokola metožu jutības, specifiskuma un precizitātes raksturojums

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

Balstoties uz Pīrsona hī kvadrāta testu starp metodēm konstatēja statistiski ticamas atšķirības: CT metodei ($p<0,0001$), CTA pamata attēliem ($p<0,0001$), CT angiogrāfija kopvērtējumā ($p<0,0001$), CT perfūzija ($p<0,0001$) un multimodālam protokolam kopā ($p<0,0001$).

Lai vērtētu metožu precizitāti akūta cerebrāla išēmiska insulta diagnostikā – tika veikts lēmumu pieņemšanas līknes (*Receiver Operating Characteristics - ROC*) tests, kurā kā precizitātes parametrs tika vērtēts laukums zem līknes (*area under curve - AUC*), rezultāti atspoguļoti tabulā (tabula 5.10). Metožu precizitāte kopumā vērtējama kā vāja CT metodei ($AUC=0,65$; 95% TI=0,57-0,72), vāja CTA metodei – CTA pamata attēliem ($AUC=0,72$; 95% TI=0,66-0,79) un CTA metode ar asinsvadu interpretāciju ($AUC=0,76$; 95% TI=0,68-0,84), un kā laba CTP izmeklējumam ($AUC=0,88$; 95% TI=0,84-0,90) un kopējam multimodālam protokolam ($AUC=0,81$; 95% TI=0,73-0,88).

5.9. CT perfūzijas interpretācijas sakritība

CT perfūzijas metodes interpretācijas konsekvences izvērtēšanai tika veikts rezultātu sakritības salīdzinājums divu interpretētāju (ārstu radiologu) starpā. Vērtēja atradi CT perfūzijas kartēs kā atbilstošu vai neatbilstošu akūta CI pārmaiņām 195 gadījumos, ietverot gan priekšējās, gan mugurējās cirkulācijas baseinu CI grupu pacientus. Visos gadījumos vērtējumu veica pamatojoties uz automātisku perfūzijas attēlu pēcapstrādi.

Izmantojot Kappa koeficienta analīzi (*Cohen's kappa analysis*) konstatēja, ka interpretācijas sakritības pakāpe ir vērtējama kā vidēja un statistiski ticama, Kappa = 0,701 ($p < 0,001$; 95% TI 0,62-0,77), 155 (79,5%) gadījumos abi interpretētāji vērtēja atradi kā atbilstošu akūtam CI un 24 (12,3%) gadījumos kā neatbilstošu, tomēr 16 (8%) gadījumos vērtējums bija statistiski ticami atšķirīgs.

Salīdzinot viena interpretētāja atkārtotu vērtējumu 34 gadījumos, konstatēja atšķirīgu vērtējumu tikai 2 (5,8%) gadījumos, un ar Kappa aprakstošo analīzi (*Cohen's kappa analysis*) noteica, ka viena vērtētāja interpretācijas sakritības pakāpe ir vērtējama kā laba un statistiski ticama, Kappa = 0,811 ($p < 0,001$; 95% TI 0,71-0,92).

6. DISKUSIJA

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

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

Lai izvērtētu integrēti akūtu išēmisku bojājumu galvas smadzenēs tika analizēti multimodālu datortomogrāfijas izmeklējumu attēli, kombinējot bezkontrasta CT galvai, CT angiogrāfijas un CT perfūzijas metodes.

Šajā pētījumā galvenokārt ir analizēti sekojoši aktuāli aspekti akūta cerebrāla išēmiska insulta diagnostikā: CT perfūzijas parametru mērījumu robežvērtību noteikšana atgriezeniska un neatgriezeniska išēmiska bojājuma standartizētai diferencēšanai, kā arī asinsvadu izmaiņu – aterosklerozes un kolaterālās asinsapgādes ietekme uz galvas smadzeņu perfūziju, un multimodālas CT metodoloģijas lomas precizēšana akūta insulta kopējā diagnostiskā algoritmā un ārstēšanas taktikas izvēlē, pētot agrīnus radioloģiskus parametrus.

6.1. Ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu stenotiskās izmaiņas

Datortomogrāfijas angiogrāfija (CTA) ir ātra, anatomiska asinsvadu izmeklēšanas metode, kas ļauj tieši novērtēt miega artēriju stenotiskas izmaiņas un vienlaicīgi izvērtēt intrakraniālo asinsvadu un kolaterālās asinsapgādes stāvokli akūta cerebrāla išēmiska insulta brīdī un dati ir labi salīdzināmi ar CT perfūzijas atradi. Citas asinsvadu diagnostikas metodes kā MR angiogrāfija un ultrasonogrāfija arī tiek izmantotas asinsvadu stāvokļa precizēšanā, bet interpretācija ir vairāk atkarīga no plūsmas rādītājiem, nevis anatomiskiem parametriem [Bartlett *et al.*, 2007]. Mūsu pētījumā priekšējās cirkulācijas baseina CI gadījumos (n=189) ekstrakraniālos asinsvados stenoze pēc CTA iedalīja pakāpēs, balstoties uz starptautiski pieņemtu klasifikāciju pēc NASCET [Allan *et al.*, 1993]. Vieglu stenožu grupā (līdz 49%) bija tendence kardioemboliskas ģenēzes un sīko asinsvadu patoloģijas izraisītam CI apakštipam, savukārt oklūzijas grupā - aterotrombotiskam tipam. Grupā bez aterosklerozes visbiežāk bija kardioemboliskas ģenēzes CI tips, kā arī neprecizētas ģenēzes CI tips un citu iemeslu izraisīts CI. Aterosklerotisko izmaiņu tendence bija izteiktāka vecuma grupā virs 50 gadiem bez statistiski ticamas atšķirības starp sievietēm un vīriešiem.

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

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

6.2. Asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācija

Analizējot asinsvada akūtas oklūzijas vietu tika iedalīti sekojoši apakštipi: intrakraniāli *a. cerebri media* (ACM) proksimāla oklūzija M1 segmentā, distāli M2 segmentā, *a. carotis interna* (ACI) ekstrakraniālā daļa proksimāli vai totāla ACI un ACM proksimāla oklūzija [Qureshi *et al.*, 2004]. Asinsvada oklūzijas vietu ar CTA metodi neizdevās identificēt 43 gadījumos.

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

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

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

Izolētu ACM M1 segmenta un ACI proksimālas oklūzijas gadījumos, ASPECTS skalas vidējās vērtības iestājoties bija no 6 līdz 7, bet pie intrakraniālo un ekstrakraniālo asinsvadu kombinētas oklūzijas (ACI un ACM) mazākas par 6, šādi rezultāti liecināja par saistību ar klīniski sliktāku iznākumu ($p<0,0001$). Turpretim pacientiem, kuriem neredzēja oklūziju ASPECTS skala bija virs 9 un ACM M2 segmenta oklūzijas gadījumā virs 8 - kas korelē ar labu iznākumu statistiski ticami ($p<0,0001$).

Veicot oklūzijas vietas korelāciju ar neiroloģiskā stāvokļa skalu vērtējumu konstatēja statistiski ticamu korelāciju ($p<0,05$) ar NIHSS skalas un mRS skalas vērtējumu izrakstīšanās brīdī. Pie ACI un ACM kombinētas oklūzijas bija vairāk izteikta neiroloģiska deficīta pacienti (mRS 5 balles) un letāla iznākuma gadījumi, un pie M2 segmenta oklūzijas bija vairāk pacientu ar mRS vidēji smagas pakāpes deficīta vērtējumu 4 balles. 9 pacientiem no letāliem gadījumiem konstatēja kontroles izmeklējumos hemorāģiju akūta insulta skartajā smadzeņu audu zonā, kas atbilda ACI proksimālai oklūzijai ($n=5$) vai ACM un ACI oklūzijai ($n=4$), un, retrospektīvi analizējot sākotnējos CT angiogrāfijas un CT perfūzijas pamata attēlus hemorāģiskas komplikācijas gadījumos, bija vērojama kontrastvielas ekstravazācija smadzeņu audos lokāli. Minētais sakrīt ar citu autoru atziņām, ka pie plašām CTP izmaiņām ASPECTS

<7 ballēm, pacientiem pēc trombolīzes bija paaugstināts hemorāģijas risks [Dzialowski et al., 2006; Hacke et al., 2008].

6.3. Kolaterāles

Pēdējā laika publikācijās izvirzītas vairākas hipotēzes par intrakraniālo kolaterāļu attīstības mehānismiem un to lomu akūtas cerebrālas išēmijas klīniskā iznākumā. Pirmā no hipotēzēm apgalvo, ka ilgstoša hemodinamiska nepietiekamība, kāda vērojama pie intrakraniālas aterosklerozes, sekmē kolaterāļu attīstību intrakraniāli un audi adaptējas sekojošai išēnijai [Liebeskind et al., 2011]. Liebeskind un autori analizēja 287 pacientu datus un konstatēja, ka pacientiem ar kolaterālēm un izteiktu stenozi intrakraniāli (70-99%) bija samazināts risks sekojošam CI (HR=4,6), kur pacientiem ar mērenu stenozi bija augstāks risks (HR=0,18), un secināja, ka kolaterālēm ir protektīva ietekme uz smadzeņu audiem pie izteiktām intrakraniālām stenozēm [Liebeskind et al., 2011]. Mūsu pētījumā pacientiem ar intrakraniālām stenozēm līdz 99% bija sastopamas tikai labas kolaterāles, kaut gan ņemot vērā nelielo pacientu skaitu (n=21) interpretācija minētai atradnei varētu būt neviennozīmīga. Lau un autori savā pētījumā apgalvo, ka pacientiem ar mērenu intrakraniālu stenozi kolaterālēm ir mazāka nozīme, jo antegrādā plūsma jeb reperfūzija ietekmē apasiņošanu distālos segmentos, un savukārt pie traucētas antegrādās asinsapgādes tieši kolaterāles nodrošina cerebrālās asins plūsmas kompensāciju un stabilizāciju išēmijas zonā. Pie pilnīgas oklūzijas pat labas kolaterāles nespēj ilgstoši stabilizēt asinsapgādi, tādēļ ieteicams šo parametru izmantot kā prognostisku marķieri tieši izteiktu intrakraniālu stenožu gadījumā [Lau et al., 2012]. To papildina arī Kaplan un autoru secinājums, ka novājināta smadzeņu reperfūzija un nepietiekama kolaterālā asinsapgāde pastiprina embolijas ietekmi, jo mikroemboli netiek izskaloti hipoperfūzijas zonās, un tas sekmē išēmijas attīstību [Caplan et al., 1998].

Visprecīzākā metode kolaterāļu izvērtēšanai ir digitālā subtrakcijas angiogrāfija, bet tās invazīvās un laikietilpīgās procedūras dēļ nesen pētījumi vairāk atbalsta CT angiogrāfijas pielietojumu, lai vērtētu kolaterālās asinsapgādes pakāpi [Souza et al., 2012]. Analizējot kolaterāļu īpatsvaru galvas smadzenēs akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) pacientiem, izmantojot CTA metodi šajā pētījumā tās tika iedalītas 3 apakštipos – malignas, vājas un labas. Kolaterāļu vērtēšanas sistēma mūsu gadījumā bija adaptēta no Tan un autoru pētījuma [Tan et al., 2007], kurā pakāpi bija balstītas uz

samazinātu kolateralizāciju vairāk vai mazāk kā 50% no oklūzijas teritorijas, un klāt mēs pievienojām īpašu apakštipu – malignas kolaterāles līdzīgi kā nesenā pētījumā [Souza et al., 2012]. Souza un autori savā pētījumā analizēja kolaterāles CTA un klīnisko iznākumu pēc 3 mēnešiem, izmantojot mRS skalu. Analizējot pacientus pēc terapijas veida - intravenoza, intraarteriāla trombolīze un neārstētie, kolaterāļu pakāpes skala paredzēja dihotomu funkcionālu iznākumu un beigu išēmijas lielumu tikai neārstētiem pacientiem. Šī atradne ir pretrunīga dažādu autoru publikācijās. Nesen Bang un līdzautori atrada, ka labs CTA kolaterāļu statuss bija saistīts ar augstāku rekanalizācijas pakāpi pēc intraarteriālas trombolīzes un mazāku insulta apjomu pēc rekanalizācijas [Bang et al., 2011]. Līdzīgi arī Angermaiers un autori demonstrēja, ka CTA kolaterāļu pakāpe ir neatkarīgs faktors beigu infarkta apjomam pacientiem ar akūtu endovaskulāru terapiju [Angermaier et al., 2011]. Tai pat laikā Rozentāls un grupa ziņoja, ka kolaterālēm ir pozitīva ietekme uz iznākumu pacientiem, kuri saņēmuši daļēju rekanalizāciju un bez ietekmes grupā ar pilnīgu rekanalizāciju pēc DSA [Rosenthal et al., 2008]. Mūsu pētījumā bija vērojams, ka iestājoties lielākas ASPECTS skalas vērtības, kas atspoguļo mazāku CI apjomu, korelē ar NIHSS skalas zemākām vērtībām grupā ar labām kolaterālēm, un tas statistiski ticami korelēja ar labāku iznākumu izrakstoties ($p < 0,0001$).

Otra hipotēze saka, ka pacientiem, kuriem notiek akūts išēmisks insults proksimālo artēriju oklūzijas dēļ CT angiogrāfijas kolaterāles korelē ar sākotnējo *core* lielumu. Ļoti vājas kolaterāles ir izteikti specifisks rādītājs pie liela apjoma bojājuma un prognozē vāju funkcionālo iznākumu [Souza et al., 2012; Lima et al., 2010]. Mūsu pētījumā konstatējām statistiski ticamu korelāciju starp **oklūzijas vietu un kolaterāļu tipu** ($p < 0,0001$) un secinājām, ka pie plašāka vai proksimālāka oklūzijas segmenta ir mazāk izteiktas kolaterāles. ACM M1 proksimālā segmenta oklūzijas gadījumos aptuveni pusei pacientu bija labas kolaterāles un katram piektajam pacientam malignas kolaterāles. Perifērāka tipa ACM M2 segmenta oklūzijai bija raksturīgas vairākumā gadījumu labas kolaterāles (77,4%) un ļoti maz malignu kolaterāļu (2,4%). Visplašākā oklūzijas tipa, ACI un ACM kombinācijas, gadījumā pārsvarā tika novērotas vājas un malignas kolaterāles, un tikai 30% konstatēja labas kolaterāles, tomēr vislielākais malignu kolaterāļu īpatsvars bija ACI proksimālas oklūzijas gadījumā (30%). Pirmais sistemātiskais pētījums par kolaterāļu prognostisko ietekmi pacientiem ar miega artērijas stenozi bija Ziemeļamerikas pētījums par simptomātisku endartektomiju (NASCET), kurā autori izvērtēja kolaterālās asināpagādes ietekmi uz insulta risku

pacientiem 2 gadu laikā. Pacientiem ar izteiktu ACI stenozi bija ievērojami samazināts insulta risks, ja bija vērojamas kolaterāles 11,3%, salīdzinot ar pacientiem bez kolaterālēm 27,8% ($p=0,005$) [Henderson et al. 2000; NASCET collaborators, 1991].

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

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

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

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

Lielākā daļa mūsu pētījuma pacientu bija veikts izmeklējums līdz 6 stundām kopš saslimšanas sākuma, tādēļ mums nebija iespēju izvērtēt, kā kolaterālā cirkulācija mainās pēc šī laika loga. Tomēr laiks līdz izmeklējumam mūsu pētījumā neietekmēja kolaterāļu statusu un tas sakrīt ar citu autoru publicēto [Christoforidis et al., 2005]. Kā pierādīts eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem, ģenētiskā variabilitāte ir galvenais noteicošais faktors kolaterāļu attīstībai [Zhang et al., 2010]. Balstoties uz pēdējo hipotēzi kolaterāļu statusam pie progresējošas išēmijas nav jāpasliktinās. Citi pētījumi gan uzskata, ka metabolo faktoru ietekme un CO₂ klātbūtne kopā ar asinsspiedienu

ietekmē kolaterāļu statusu vai apgalvo, ka asinsvadu dilatācijas pakāpei traucē endoteliālās funkcijas riska faktori - cukura diabēts, hipertensija un smēķēšana [Schirmer et al., 2009], tomēr šie faktori mūsu pētījumā netika analizēti.

Analizējot hipotēzi par kolaterāļu saistību ar klīnisko iznākumu virkne autoru apvienoti apgalvo, ka kolaterāļu statuss ir ciešs neatkarīgs klīniskā iznākuma noteicējfaktors. Laba kolaterālā asinapgāde ir labvēlīga klīniskā iznākuma faktors un tās iztrūkums ir uzskatāms par nelabvēlīgu faktoru [Tan et al., 2007; Maas et al., 2009].

Lai gan visumā konceptuāli ir skaidrs, ka neārstētiem pacientiem (ar zemāku rekanalizācijas iespēju) kolaterāļu īpatsvaram ir nozīme pie beigu klīniskā iznākuma un audu bojājuma pakāpes, tomēr nedrīkstētu apgalvot, ka visiem pacientiem ar labām kolaterālēm ir paredzams labs iznākums ārstēšanas rezultātā, tāpat kā nedrīkstētu atlasīt pacientus rekanalizācijas terapijai, balstoties tikai uz kolaterāļu īpatsvaru. Smadzeņu kolaterālās asinapgādes izvērtējums kopā ar smadzeņu perfūzijas un klīniskiem rādītājiem CI pacientiem, sniedz plašāku ieskatu cerebrovaskulāro stāvokļu novērtējumā. Tālākie pētījumi pa šo faktoru ietekmi uz ārstēšanas taktikas izvēli var uzlabot izpratni par funkcionālu izmeklējumu lomu pacientiem ar akūtu cerebrālu išēmisku insultu gan akūtu, gan hronisku ekstrakraniālo asinsvadu izmaiņu gadījumos, un tam būtu nepieciešams lielāku atlašu grupu prospektīvs pētījums.

6.4. Perfūzijas defekta veidi, pakāpes, lokalizācija un plašums

Perfūzijas defekta izvērtēšanai CT perfūzijas kartēs šajā pētījumā mēs noteicām bojājuma **veidus** – izolēts vai kombinēts bojājums, un pēc **pakāpes** iedalīja – neatgriezeniskā jeb *core* vai atgriezeniskā išēmiskā jeb *penumbra* bojājumā. Pēc veida bija sastopams izolēts *core* (15%), izolēta *penumbra* (22%) un kombinēts *penumbra* un *core* bojājums (40%). Minēto perfūzijas defektu veidu sastopamībai atšķirību starp pētījuma aterosklerozes grupu un kontroles grupu nekonstatēja, kā arī atšķirību dažādās vecuma un dzimuma grupās nevēroja ($p>0,05$). Pēc CT perfūzijas atradnes sadalījuma radioloģiskās cerebrāla išēmiska insulta apakšgrupās bija vērojams pie parciāla CI biežāk kombinēts bojājums, pie plaša CI – kombinēts vai izolēts *core* bojājums un pie lakunāra CI tipa - normāla atradne.

Analizējot defekta lokalizāciju – *core* tipa bojājums visbiežāk skāra puslodes balto un pelēko vielu parciāli vai veidoja plašu puslodes defektu ($p<0,0001$). Kombinēta (*penumbra* un *core*) bojājuma gadījumā nekroze skāra visbiežāk gan bazālos ganglijus,

gan puslodes zonas vienlaicīgi un *penumbra* zona skāra tikai puslodes perifēriju ($p<0,0001$), kas kontroles izmeklējumos nereti pārveidojās nekrozē gan bazālo gangliju, gan puslodes parciālā zonā.

Analizējot defekta plašumu izmantojot radioloģisku skalu ASPECTS, diferencējot *penumbra* un *core* lokalizācijās bojājuma apjomu, kur mazāks iesaistīto zonu skaits nozīmēja lielāku skaitli 10 punktu skalā. CI plašumu salīdzināja pēc kolaterāļu tipiem pētījuma (aterosklerozes) un kontroles grupās. Kolaterālēm šajā gadījumā tika definētas tikai divas grupas (vājas un labas), apvienojot malignas ar vājām kolaterālēm vienā apakštipā. Mūsu pētījums liecināja, ka labas kolaterāles korelēja ar nelielu nekrozes bojājuma apjomu ($p<0,0001$), turpretim pacientiem bez aterosklerozes un vājām kolaterālēm prevalēja daudz plašāks nekrotisks bojājums ($p=0,01$). Tāpat iezīmējas tendence plašākam *penumbra* apjomam grupā bez aterosklerotiskām izmaiņām un vājām kolaterālēm, salīdzinot ar aterosklerozes grupu. Savukārt labu kolaterāļu īpatsvars vāji korelē ar nelielāka *penumbra* defekta veidošanos ($r_s=0,22$; $p=0,03$). Līdzīgas atziņas vērtējuši arī Bang un līdzautori, salīdzinot kolaterālo asinsapgādi un MR redzamo perfūzijas defekta apjomu, secinot, ka vājas kolaterāles ir nozīmīga determinante audu bojājuma iznākuma prognozēšanā, īpaši pacientiem ar vāju vai daļēju rekanalizāciju pēc terapijas vai ļoti plašu sākotnēju bojājumu [Bang et al., 2011].

Leptomeningeālas kolaterāles ir tieši arteriolo-arteriolāri savienojumi starp maģistrālām smadzeņu artērijām, kas nodrošina ceļu retrogrādei piālo artēriju uzpildei distāli no okludētās artērijas. Laba plūsma caur kolaterāliem ceļiem ir saistāma ar lielāku *penumbra* un mazāku išēmijas *core* bojājumu sākumā [Bang et al., 2011; Miteff et al., 2009], un paildzinot *penumbra* dzīvotspējas laiku pie saglabātas reperfūzijas, var paplašināt ārstēšanas logu. Labas kolaterāles ierobežo išēmijas *core* izplatību un nosaka gala išēmijas apjomu [Menon et al., 2013], kas sakrīt ar mūsu pētījumā iegūtiem rezultātiem. Mūsu rezultāti ļauj secināt, ka ateroskleroze kā antegrādās asinsapgādes faktors var tikt izmantots kā papildus kritērijs kopā ar kolaterālo asinsapgādi, vērtējot nekrozes defekta plašumu un potenciālo iznākumu, līdzīgi kā citu autoru darbos [Souza et al., 2012].

Tāpat arī oklūzijas vietai bija vāja, bet ticama saistība ar CT perfūzijas attēlos vizuāli redzamo *core* jeb nekrozes defekta plašumu ($p=0,0001$), tomēr *penumbra* zonas jeb potenciāli atgriezeniskā defekta plašums sākumā un iznākumā kontroles izmeklējumos statistiski ticami ar oklūzijas vietu nekorelēja ($p=0,67$ un $p=0,2$), no kā

secinām, ka sākotnējās CT perfūzijā redzamās *penumbra* defekta zonas mainās, neatkarīgi no asinsvada oklūzijas vietas.

Best un autori savā pētījumā secinājuši, ka *penumbra* bojājuma esamība norāda, ka trombolītiskā terapija var būt ar ieguvumu, ja CT perfūzijas dati tiek interpretēti precīzi [Best et al., 2012]. CT perfūzijas rādītāji kombinācijā ar CT angiogrāfijas datiem, kas parāda ekstrakraniālo un intrakraniālo asinsvadu stāvokli, var tikt izmantoti tālākās terapijas taktikas izvēlē līdz pat 6 stundām kopš simptomu sākuma, atbilstoši bojājuma pakāpei, lokalizācijai un apjomam [Konstas et al., 2010; Dzialowski et al., 2009].

6.5. CT perfūzijas kvantitatīvie mērījumi un robežvērtības

Akūtas galvas smadzeņu išēmijas rezultātā aktivizējas vaskulārie autoregulācijas mehānismi, kas, neskatoties uz lokālām izmaiņām arteriālajā perfūzijas spiedienā un metabolai aktivitātei neironos cenšas nodrošināt optimālu asins plūsmu. [Markus et al., 2003].

Pirmajās akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) stundās smadzeņu asinsapgādē vidējā tranzīta laiks (MTT) pagarinās, taču šī parametra izmaiņas apstiprina tikai hipoperfūziju smadzeņu audos [Leiva-Salinas et al., 2011]. Variabli cerebrālā asins tilpuma rādītāji (palielināts, normāls vai nedaudz samazināts) *penumbra* lokalizācijā korelē ar citos pētījumos iegūtajiem datiem par to, ka sākotnējs cerebrālā asins tilpuma palielinājums nodrošina pietiekamu asins plūsmu, kam seko asinstilpuma kritums išēmijas zonā [Leiva-Salinas et al., 2011].

Līdzīgi kā citu autoru līdzšinējos CT perfūzijas pētījumos [Carlos et al., 2009; Wintermark et al., 2002, 2006], arī šajā pētījumā definējam išēmiskā bojājuma pakāpes: potenciāli atgriezenisku bojājumu jeb *penumbra* zonu kā neatbilstību starp cerebrālā asins tilpuma/plūsmas parametriem (CBV/CBF) un nekrozes jeb *core* zonu kā atbilstošu cerebrālā asins tilpuma/plūsmas izmaiņu sakritību pie pagarināta vidējā tranzīta laika (laiks starp arteriālo asiņu ieplūdi un venozo atplūdi izmeklējuma zonā).

Šajā pētījumā atklājām, ka MTT mērījumu vērtības patoloģiskajos audos gan *penumbra*, gan nekrozes zonās bija paaugstināti līdzīgi ($p=0,5$), salīdzinot ar normālo atradi absolūtos skaitļos, un vidējās vērtības bija 2 reizes augstākas kā veselajā puslodē. Savukārt CBV vērtības *penumbra* zonā bija tuvu normas vērtībām - nedaudz zem vai

virš tās, un ar izteiktu samazinājumu nekrozes zonā, līdzīgi kā citu autoru pētījumu rezultātos [Leiva-Salinas et al., 2011].

Išēmijas gadījumā tiek skarta gan pelēkā, gan baltā smadzeņu viela, tādēļ, veicot mērījumus hipoperfūzijas apvidū reti iegūstam noteiktam smadzeņu vielas veidam atbilstošus lielumus. Vēl vairāk - išēmijas gadījumā dažādas šūnas pelēkajā un baltajā vielā, var reaģēt atšķirīgi. Šis faktors izskaidro, kādēļ, vērtējot *penumbra* zonu, ir izteiktas atšķirības starp cerebrālā asins tilpuma (CBV) un plūsmas (CBF) rādījumiem išemizētajā un veselajā smadzeņu puslodē. Tāpat arī, salīdzinot ar neizmainītiem audiem pretējā puslodē, absolūtās vērtības divos dažādos mērījuma apvidos var atšķirties, ko ietekmē individuāls pelēkās un baltās vielas īpatsvars [Konstas et al., 2010; Schaefer et al., 2006]. Šajā pētījumā 50% gadījumu bija sastopams kombinēts *core* un *penumbra* bojājuma veids, kurā *penumbra* zonā CBV un CBF mērījumu vērtības bija zemākas kā izolēta *penumbra* bojājuma gadījumos ($p=0,03$ un $p=0,008$), un arī MTT mērījumu vērtības kombinēta veida gadījumos bija augstākas ($p=0,01$).

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

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

Šāda veida datus ar atsevišķu parametru robežvērtībām vēl publicējusi līdzautoru grupa Srinivasan vadībā [Srinivasan et al., 2006], kura konstatēja līdzīgas robežvērtības, neprecizējot MTTr vērtības un izmantoja zemāku CBVr vērtību *core* definējumam (<40%) nekā šajā pētījumā (<50%). Atsevišķi autori uzsver, ka relatīvais vidējais tranzīta laiks visprecīzāk raksturo *penumbra* zonu pirmajās išēmijas stundās [Leiva-Salinas et al., 2011], un minētajā pētījumā autori konstatēja, ka MTTr robežvērtība >145% (pagarināts tranzīta laiks vismaz par 145%, salīdzinot ar pretējo veselo puslodi) ir optimāla, taču šī autoru grupa nerunāja par precīzām CBVr un CBFr robežvērtībām. Alternatīvu pieeju izmantoja cita autoru grupa [Murphy et al., 2008] un sava pētījuma rezultātos ieteica bojājumu zonu diferenciāciju balstīt uz CBFr un CBVr mērījumu reizinājumu, pamatojot ar to, ka tilpuma robežvērtības mainās līdz ar plūsmas vērtībām. Mūsu rezultāti ar CBFr *core* gadījumā < 30%, korelē ar citu autoru datiem, kas apstiprina, ka išēmiski audi ar CBF >35% var tikt glābti, ja tiek rekanalizēti laikā līdz 5 stundām kopš simptomu sākuma [Schaefer et al., 2006], un izvēlētais robežvērtības šajā pētījumā ar augstu ticamības pakāpi spēja atvieglot išēmijas bojājumu veidu diferenciāciju. Tomēr vienprātība par optimālām CT perfūzijas robežvērtībām joprojām nav panākta [Dani et al., 2012].

Robežvērtībām ir loma neviennozīmīgas vizuālās atradnes gadījumos kā bojājuma pakāpes precizējošam rādītājam. Kontrastvielas tranzīta kavējums hemodinamiski nozīmīgas stenozes dēļ galvas vai kakla asinsvados var pagarināt vidējo tranzīta laiku atbilstošas artērijas apasiņošanas teritorijā arī nesaistīti ar insultu. Šāds fenomens parāda, ka kavējums var būt ne tikai stenozes dēļ, bet arī kolaterālās asinsapgādes dēļ asinsvada oklūzijas gadījumā, ja tranzīts caur kolaterālēm ir lēnāks [Souza et al., 2012]. Šāda atradne jāvērtē kritiski un to nedrīkst interpretēt kā išēmiju.

Mūsu pētījumā tika novēroti 17 gadījumi, kad konstatēts pagarināts vidējais tranzīta laiks plašā vienas smadzeņu puslodes zonā bez atbilstošām izmaiņām cerebrālā asins tilpuma un plūsmas kartēs, un šiem pacientiem MTTr relatīvās vērtības nepārsniedza robežvērtību 150% - atradne bija uzskatāma par oligēmiju jeb nepatiesi pozitīvu *penumbra*. 10 gadījumi bija saistīti ar hronisku a. carotis interna (ACI) slēgumu proksimāli vai tās suboklūziju (>90%) un 7 gadījumos nepatiesi pozitīva *penumbra* bija saistāma ar individuālām anatomiskām īpatnībām intrakraniālos asinsvados (artēriju hipoplāzija). Šādos gadījumos ir jāapsver insultam līdzīgo stāvokļu iespēja, kā tranzitoras išēmiskas lēkmes, subdurāla hematoma, jaunveidojums, vazospazms, venoza tromboze, vai pat krampju izraisīta hipoperfūzija [Gelfand et al.,

2010]. Krampju gadījumā nepatiesi pozitīvu *penumbra* zonu varēja diferencēt pretējā puslodē, tas skaidrojams ar relatīvu hiperēmiju skartajā puslodē, kas CT perfūzijas attēlos var būt atspoguļota kļūdaini [Best et al., 2012] Izmeklēšanas brīdī pacientam var nebūt akūti klīniskie simptomi, bet viņam varētu būt bijuši nelieli simptomi īsi pirms izmeklēšanas. Šis fenomens atgādina, ka, CT perfūzijas rezultāti vienmēr interpretējami kopā ar CT angiogrāfijas attēlu izvērtējumu, lai izslēgtu kritiskas stenozes vai oklūzijas kakla asinsvados, kā arī obligāti jāpievērš uzmanība klīniskām sūdzībām, kuras nesakrīt ar radioloģisko atradi.

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

Vērtējot CT perfūzijas parametrus konstatējām, ka relatīvās vērtības gan *penumbra*, gan *core* zonā bija ar izteiktāku MTT pagarinājumu un augstākiem CBV un CBF rādītājiem pie ekstrakraniālām stenotiskām izmaiņām asinsvados izteiktu stenožu (70-99%) grupā un mazākiem rādītājiem *a. carotis interna* oklūzijas grupā. Minētā atradne liecina, ka CT perfūzijas parametri oklūzijas grupā atbilst salīdzinoši sliktākam hemodinamiskam stāvoklim. Absolūtos mērījumos bija vērojama tendence pakāpeniskam vērtību samazinājumam *core* zonā no mērenu stenožu (50-69%) grupas līdz oklūzijas grupai, kas liecina par to, ka pacientiem ar vidējas pakāpes stenozēm pie vizuāli vērtējamās nekrozes ir hemodinamiski labāki rādītāji kā pārējo grupu pacientiem ($p < 0,01$).

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti norāda uz to, ka pie paaugstināta MTT rādījuma ir iespējams identificēt perfūzijas deficītu, bez precizējuma par išēmiskā bojājuma pakāpi, lietojot relatīvo mērījumu robežvērtību $>150\%$. CBFr parametrs bijis izteikti atšķirīgs un statistiski ticams parametrs defekta precizēšanā ($p < 0,0001$), tādēļ ņemot vērā variablās CBVr vērtības *penumbra* bojājuma gadījumā un izteikti samazinātās vērtības *core* bojājuma gadījumā ir iespējams diferencēt išēmiskā bojājuma veidus un pakāpi (*core* un *penumbra*) un šajā pētījumā noteiktās robežvērtības ir salīdzināmas ar iepriekš minēto autoru datiem. Saglabātais asins tilpums išēmijas audos *penumbra* zonā ir saistāms ar prekapilāro arteriolu dilatāciju un venozu pilnasinību kā atbildi uz perfūzijas spiediena kritumu [Markus et al., 2003]. Cerebrālā asins tilpuma un plūsmas

izteikts samazinājums uzskatāms kā smagas hipoperfūzijas pazīme *core* bojājuma zonā, kas liecina par autoregulācijas mehānismu izsīkumu. Būtiskākie parametri, kas, mūsdiā, ļauj CT perfūzijas izmeklējumā diferencēt potenciāli atgriezenisku no neatgriezeniska išēmiska bojājuma ir cerebrālā asins tilpuma (CBV) un cerebrālās asins plūsmas (CBF) savstarpējā neatbilstība.

Dažādos CI etioloģiskos apakštipos pēc TOAST klasifikācijas, bija vērojamas nelielas tendences relatīviem mērījumiem būt labākiem aterotrombotiskas ģenēzes CI gadījumos, tomēr statistiski pārliecinošus datus, kas liecina par atšķirīgiem rādītājiem pacientiem ar un bez aterosklerozes, šajā pētījumā neieguvām.

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

Lai vērtētu radioloģiskās atradnes atbilstību akūtas cerebrālas išēmijas klīniskajām situācijām šajā pētījumā izmantota radioloģiski vizuāli novērtējamā defekta plašuma skala (ASPECTS) CT perfūzijas (CTP) attēlos un salīdzināta tās atradne ar neiroloģiskā stāvokļa un funkcionālās nespējas klīniskām skalām (NIHSS un mRS). ASPECTS skalas vērtējums mūsu pētījumā noteikts pēc *core* lokalizācijas CT perfūzijā gan sākumā, gan kontroles izmeklējumos un ticami tika demonstrēts mediāno vērtību rezultāts - ASPECTS sākumā un kontroles izmeklējumos nemainīgi 8 balles, NIHSS skalas mediānās vērtības sākumā bija 11, izrakstoties - 6 balles un modificētās mRS skalas vērtības iestājoties 4 un izrakstoties - 3 balles.

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

Sīko asinsvadu patoloģijas izraisīta CI gadījumā viennozīmīgi bija vērojams labvēlīgs iznākums, salīdzinot ar pārējo apakštipu CI gadījumiem, kuriem bija tikai viegla tendence labvēlīgam iznākumam ($p = 0,002$), minētais saskan ar nesen publicētu pētījumu, kur intrakraniālo asinsvadu aterosklerozes izraisīta CI gadījumos bija ilgtermiņā gan mazāks nekrozes pieaugums radioloģiskos izmeklējumos (OR=10,4),

gan klīniski labāks iznākums ($OR=3,45$), salīdzinot ar pārējiem CI apakštipiem [Kim *et al.*, 2011].

Analizējot diagnostiskās efektivitātes aspektus akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) gadījumā, izmantojot ASPECTS skalu iestājoties, no mūsu rezultātiem var secināt, ka tas ir viens no precīzākajiem parametriem iznākuma agrīnā paredzēšanā ar jutību 69%, specifiskumu 82%. Otrs efektīvākais diagnostiskais parametrs bija ASPECTS izrakstoties ar nelielu jutību 57%, bet specifiskumu 78%. Papildus analizējot CT perfūzijā noteikto relatīvo parametru diagnostisko efektivitāti attiecībā pret klīnisko iznākumu, visaugstākā precizitāte tika konstatēta relatīviem CT perfūzijas parametriem – CBVr, CBFr parametram, viszemākā precizitāte - MTTr parametram ($AUC=0,75$; $0,73$; $0,65$).

ASPECTS skalas pielietojums perfūzijas izmeklējumā nodrošina iespēju ātri noteikt infarkta apjomu *a. cerebri media* apasiņošanas teritorijā. Aviv un autori pētīja 36 pacientus ar bezkontrasta CT un CT perfūzijas izmeklējumiem 3 stundu laikā kopš simptomu sākuma. Pozitīva atbilde uz ārstēšanu tika uzskatīta tad, ja 24 stundu laikā pēc NIHSS iznākums bija vienāds vai mazāks par 8. Kā radioloģiskie un klīniskie kritēriji tika izmantoti kontroles datortomogrāfijas izmeklējumus un 3 mēnešu mRS. CBV un natīva CT izmeklējuma ASPECTS vērtības bija ar līdzīgu radioloģisku korelāciju ($0,6$ un $0,5$) un vislabāk paredzēja insulta apjomu, kas korelēja ar nereversiblu neiroloģisko deficītu. Bezkontrasta CT ASPECTS robežvērtība 7 un asins tilpuma robeža 8 korelēja ar vāja iznākuma kontroles izmeklējumiem ($p<0,0002$ un $p=0,0001$) un $mRS \leq 2$ ($p=0,001$ un $p<0,001$). Neiroloģisku uzlabošanos paredzēja tikai cerebrālā asins tilpuma karte ($p=0,02$). Cerebrālā asins tilpuma ASPECTS jutība, specifiskums, pozitīvā paredzamā vērtība un negatīvā paredzamā vērtība attiecībā pret klīnisko iznākumu bija atbilstoši 69%, 82%, 89%, 40%, kas korelēja ar citu autoru datiem 60%, 100%, 100%, 45% [Aviv *et al.*, 2007]. Arī mūsu pētījumā pacientiem ar ASPECTS zemāku par 7 punktiem netika panākts labs klīniskais iznākums. Zemāks specifiskuma rādītājs saistāms ar to, ka šajā pētījumā iznākums tika vērtēts pēc neiroloģiskā stāvokļa skalām izrakstoties, turpretim Aviv pētījumā - 3 mēnešus pēc insulta. Līdzīgas atziņas publicēja arī Abels un autoru grupa, kuri 2012. gadā pētījumā salīdzināja 50 pacientiem sākotnējo un beigu nekrozes plašumu CT perfūzijas izmeklējumā, CTP sākotnējā išēmiskā bojājuma plašums labi paredzēja iznākuma nekrozes apjomu [Abels *et al.*, 2012].

Menon un autori izmantojot vairāku atkarīgo mainīgo analīzi konstatēja, ka 3 svarīgākie attēldiagnostikas faktori, kas nosaka klīnisko iznākumu kopā ar vecumu ir: kolaterāļu statuss, *core* apjoms, tromba radīta asinsvada oklūzija. Mūsu pētījumā kolaterāļu statusu vecums neietekmēja, bet, loģistiskās regresijas modelī konstatēta būtiska kolaterāļu statusa ietekme uz iznākumu kopā ar *core* bojājuma plašumu iestājoties (jutība 69%; specifiskums 82%; NPV=0,89; PPV=0,40). Tāpat arī mēs neieguvām pierādījumu tam, ka NIHSS sākotnējā skala paredzētu klīnisko iznākumu ($p>0,05$) līdzīgi kā citos pētījumos [Maas et al., 2009; Menon et al., 2013]. Mūsu rezultāti parādīja, ka, ja ASPECTS vērtība iestājoties ir par 1 vienību lielāka, tad izredzes labam iznākumam ir lielākas (OR=1,3), ja minētā atradne kombinējas ar labām kolaterālēm, tad izredzes labvēlīgam iznākumam palielinās vēl izteiktāk (OR=3,2). Pacienti ar vājām un malignām kolaterālēm ir lielāks izredžu risks sliktam iznākumam (OR=9), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir labas kolaterāles. Izveidotais loģistiskās regresijas modelis izskaidroja 30% no izmaiņām un kopumā varēja paredzēt iznākumu 80% pacientiem. Kolaterāles ir statistiski ticams parametrs labvēlīgam iznākumam ($p=0,017$), tāpat kā ASPECTS sākumā ($p=0,04$).

2013. gada metaanalīzē par CT perfūziju uzsvērts, ka uzņemšanas brīdī konstatētās išēmijas *penumbra* un išēmijas *core* bojājuma apjoms ir nozīmīgs iznākuma prognozes kritērijs, iespējams, pārsniedzot paredzamo vērtību uzņemšanas NIHSS skalai [Jauch et al., 2013]. Tāpat pastāv netieši pierādījumi, ka pat relatīvi neprecīzus mērījumus *core/penumbra* neatbilstībā var izmantot, lai atlasītu pacientus intravenozai trombolīzei virs 3 stundu laika loga limita [Latchaw et al., 2009]. Kopā ar asinsvadu attēldiagnostiku, šī pieeja palīdz veikt pacientu atlasī citiem ārstēšanas veidiem, tādiem kā mehāniska trombektomija un intra-arteriāla trombolīze, tādējādi nodrošinot potenciālu kritēriju ārstēšanas lēmuma pieņemšanai (2. klases, B pierādījumu līmenis) [Jauch et al., 2013; Zhu et al., 2013; Wintermark et al., 2013].

6.7. Ārstēšana

Būtiskākais agrīna akūta insulta pacienta aprūpē ir savlaicīga diagnostika un nogādāšana stacionārā Insulta vienībā. Ja akūts insults tiek diagnosticēts agrīni un, izmantojot multimodālas CT metodes, konstatē dzīvotspējīgu smadzeņu audu zonu, rodas iespēja selektīvai diferencētai ārstēšanas taktikai: piemērotos gadījumos realizēt aktīvu patoģenētisku terapiju – intravenozu trombolīzi līdz 4,5 stundām jeb 270

minūtēm vai intraarteriālu trombolīzi vai mehānisku trombektomiju līdz 6 stundām jeb 360 minūtēm atbilstoši vadlīnijām. Jo ātrāk uzsākta aktīva ārstēšana, jo ticamāks labvēlīgs iznākums [Jauch et al., 2013]. Ik minūti tuvāk laika limita beigām novājinās pacienta kompensācijas un autoregulācijas mehānismi, tādēļ nereti, neskatoties uz it kā savlaicīgu stacionēšanu, pacienta klīniskais stāvoklis un radioloģiskā atradne izslēdz iespēju trombolīzei. Gan invazīvās radioloģijas metodēm, gan trombolīzei ir augsts hemorāģisko komplikāciju risks, tādēļ rūpīga pacientu atlase ir ļoti būtiska [del Zoppo et al., 2009].

Šajā pētījumā akūta cerebrāla išēmiska insulta (CI) ārstēšana pamatā bija standarta medikamentozā terapija 66,8% CI gadījumos (vidēji uzsākta 230 minūšu laikā kopš simptomu sākuma), savukārt mazākā skaitā gadījumu aktīva rekanalizācijas terapija - intravenoza trombolīze 18,8% (150 minūšu laikā), mehāniska trombektomija 13,1 % (180 minūšu laikā) un kombinēta rekanalizācijas terapija – gan trombolīze, gan trombektomija 1,3% (130 minūšu laikā) atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām [Jauch et al., 2013]. Pamošanās insultu gadījumā un pacientiem bez zināma laika kopš simptomu sākuma ir biežāk vērojama perfūzijas defekta zona un intrakraniālo artēriju oklūzija, kas liecina, ka šiem pacientiem ieteicami asinsvadu un perfūzijas izmeklējumi, kas varētu palīdzēt lēmuma pieņemšanā pirms ārstēšanas uzsākšanas [Silva et al., 2010].

Vendrell un līdzautoru publicētajos pētījuma rezultātos par intravenozas trombolīzes un trombektomijas salīdzinājumu 123 pacientiem, tika ziņots, ka 3 mēnešu neiroloģiskā stāvokļa uzlabojums (mRS skala ≤ 2) pie proksimālas *a.cerebri media* oklūzijas ir bijis labāks trombektomijas pacientiem (respektīvi, 50% trombolīzei un 77% trombektomijai), un nevienam indivīdam nekonstatēja hemorāģiju, kas liecināja, ka trombektomija ir apsverama alternatīva pēc neveiksmīgas intravenozas trombolīzes noteiktā laika periodā kopš simptomu sākuma. Ir zināms, ka proksimālas iekšējās miega artērijas un vidējās smadzeņu artērijas oklūzijas gadījumā trombolīzes rekanalizācijas pakāpe ir neliela un tas sekmē vāju klīnisko iznākumu [Vendrell et al., 2013]. Mūsu pētījumā bija pielietota līdzīga taktika. Analizējot ārstēšanas veidus atkarībā no asinsvada akūtas oklūzijas lokalizācijas konstatēja, ka trombolītiskās terapijas izvēle bija vērojama vairāk pie *a. cerebri media* (ACM) M2 segmenta oklūzijas, turpretim mehāniska trombektomija biežāk tika izvēlēta pie intrakraniālas oklūzijas ACM M1 segmentā un ekstrakraniālas un intrakraniālas oklūzijas kombinācijas. Vērtējot izvēlēto terapiju pēc lokalizācijas un laika, M2 oklūzijas gadījumos pacientiem trombolītiska

terapija vairākumā gadījumu tika veikta līdz 4,5 stundām, tomēr izolētas ACM M1 vai proksimālas *a. carotis interna* (ACI) oklūzijas reti tika ārstētas ar trombolīzi, šajos gadījumos biežāk izvēles metode bija trombektomija gan līdz, gan pēc 4,5 stundām, un kombinētas ACI un ACM kombinētas oklūzijas virs 4,5 stundu laika loga tika ārstētas tikai trombektomijas ceļā.

Vērtējot saistību starp izvēlēto ārstēšanas veidu, kā arī CT perfūzijas attēlos redzamā deficīta pakāpi un lokalizāciju, šis pētījums parādīja, ka pie normālas CT perfūzijas atradnes prevalēja standarta medikamentozas terapijas izvēle, retāk trombolīzes terapija. Pie patoloģiska bojājuma prevalēja standarta medikamentozas terapijas izvēle. Statistiski ticamas terapijas izvēles atšķirības atkarībā no *core* un *penumbra* īpatsvara vai lokalizācijas šajā pētījumā nebija konstatētas un līdzīgi secinājumi bijuši arī Abels un līdzautoru veiktajā pētījumā [Abels *et al.*, 2012]. Mēs novērojam arī tikai tendences terapijas veidu izmantojumā: *core* tipa bojājuma gadījumos nedaudz biežāk izmantoja trombolīzi nekā trombektomiju (puslodes un bazālo gangliju defektam), *penumbra* tipa bojājuma gadījumos 2 reizes biežāk izmantoja trombolīzi nekā trombektomiju (puslodes parciālam defektam), kombinēta *core* un *penumbra* bojājuma gadījumā trombolīze un trombektomija bija pielietota vienādi bieži.

Salīdzinot smadzeņu perfūzijas parametrus minētajās terapijas grupās statistiski ticama atšķirība starp parametriem bija zemākām CBF un CBV vērtībām trombektomijas gadījumos ($p < 0,05$); šī atradne pētījuma ietvaros ir saistāma ar ilgāku laiku kopš simptomu sākuma līdz terapijas uzsākšanai trombektomijas gadījumā, salīdzinot ar trombolīzi. Kontroles izmeklējumos nemainīga nekrozes zona saistāma ar trombolīzes terapijas veidu, savukārt reducētas nekrozes grupā prevalēja trombektomijas metode un palielinātas nekrozes zonas grupā - standarta medikamentozā terapija. Neskatoties uz izteiktām atšķirībām terapijas veidu starpā, neiroloģisko skalu vērtējums ir ar uzlabošanos visu terapiju gadījumā, tomēr jāatzīmē, ka aktīvas rekanalizējošas terapijas gadījumos NIHSS vērtības iestājoties bijušas atbilstoši klīniski smagākas pakāpes CI, salīdzinot ar standarta terapijas grupu (15 pret 8). Nereti pēc efektīvas rekanalizācijas un agrīnas reperfūzijas išēmiskos audos turpinās selektīvs neironu zudums (nekroze), ar ko iespējams izskaidrojamas ASPECTS skalas mediāno vērtību negatīvās izmaiņas par vienu vienību kontroles izmeklējumos [Guadagno *et al.*, 2008] pretēji klīniskam uzlabojumam.

2013. gadā tika publicēti randomizēti pētījumi (IMS III, 2013; SYNTHESIS Expansion, 2013) [Ciccone *et al.*, 2013; Broderick *et al.*, 2013] par intravenozas

trombolīzes un dažādu endovaskulāru ārstēšanas pieeju salīdzinājumu. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka mehānisku trombektomiju nevar uzskatīt par pārāku, vērtējot klīniskos rezultātus pēc 90 dienām, un abas metodes ir vienlīdz drošas, tomēr vadlīnijās trombektomija tiek uzskatīta par apsveramu metodi atlasītos gadījumos. Tikmēr intravenoza trombolīze tiek uzskatīta par pamata rekanalizējošas terapijas metodi un nepieciešami turpmāki pētījumi mehāniskas trombektomijas indikāciju vērtēšanai un efektivitātes salīdzinājumam ar citiem ārstēšanas veidiem cerebrāla infarkta gadījumā [Jauch *et al.*, 2013].

Akūta cerebrāla išēmiska insulta variablie iznākumi ir atkarīgi ne tikai no savlaicīgas diagnostikas, pacienta virzības un adekvāta terapijas veida izvēles, bet arī individuāliem hemodinamiskiem kompensācijas mehānismiem, kurus ietekmē virkne papildus faktoru (citas slimības, aterosklerotisko izmaiņu plašums, kolaterāles u.c.) – visi šie elementi kopumā veido pacienta tālāko prognozi un paver iespējas plašākiem pētījumiem [Romero *et al.*, 2009; Souza *et al.*, 2012].

6.8. Multimodāls protokols

Multimodāls CT protokols tika šī pētījuma ietvaros izmantots akūta cerebrāla išēmiska insulta agrīnā diagnostikā, lai precizētu išēmiskā bojājuma apjomu, lokalizāciju, piederību apasiņošanas baseinam, lai noteiktu insulta smaguma pakāpi, atklātu hemorāģiskas izmaiņas un/vai lielo asinsvadu stenozes un oklūzijas. Tika prospektīvi analizēti visu 3 izmeklējuma veidu attēli integrēti pēc standartizēta protokola ar sekojošu restrospektīvu salīdzinājumu ar kontroles izmeklējumu vai klīniskiem datiem.

Spriežot pēc daudzskaitlīgām publikācijām, ikdienā vairumā klīniku izmeklējumu akūta insulta pacientiem uzsāk ar bezkontrasta CT galvai, to papildinot ar CT angiogrāfijas (CTA) un CT perfūzijas (CTP) izmeklējumu [Leiva-Salinas, 2011; Wintermark *et al.*, 2008]. Lai gan šīs metodes kļūst arvien pieejamākas neatliekamās palīdzības ietvaros, bezkontrasta CT joprojām paliek kā pamata diagnostikas metode, lai savlaicīgi pieņemtu lēmumu par trombolīzes veikšanu, kaut gan zināms, ka tā var neparādīt bojājumu līdz pat 3 stundām kopš simptomu sākuma [Dzialowski *et al.*, 2006].

Agrīno akūta išēmiska insulta netiešo bezkontrasta CT izmeklējuma pazīmju esamība – hiperdensa artērija, izlīdzināts kortikālais rievējums, izzudusi baltās un pelēkās vielas diferenciācija – liecina par dziļu išēmisku bojājumu, kaut gan

interpretētājam nereti ir grūti (<67%) šīs pazīmes identificēt pirmajās slimības stundās [Jauch et al., 2013]. Mūsu pētījumā šīs pazīmes konstatēja aptuveni tikai 25% gadījumu. Interpretāciju var ietekmēt bojājuma apjoms, smagums un laiks kopš simptomu sākuma, kādēļ ir būtiski izvēlēties optimālus tehniskos CT „loga” iestatījumus [Leiva-Salinas et al., 2011]. Zināms, ka NCT redzamās išēmijas zona, kas pārsniedz 1/3 daļu no ACM apasiņošanas baseina ir klīniski svarīga, jo saistīta ar paaugstinātu hemorāģisku risku. Aktīva rekanalizācija šiem pacientiem nav ieteicama [Hacke et al., 2008].

Tiek uzsvērts, ka CT perfūzijā ļoti svarīga ir pareizi veikta izmeklējuma metodoloģija, lai izmeklējuma slāņi ietvertu gan references asinsvadus, gan bojājuma zonu, pie tam maksimāli jānovērš iespējamās pacienta kustības, kas var radīt artefaktus un ietekmēt gala rezultātu [de Lucas et al., 2008]. Mēs izmantojām 64 slāņu datortomogrāfijas tehniku, kas sniedz pilnvērtīgas CTA izmeklēšanas iespējas un CT perfūzijas iespējas limitētā zonā (40 mm). Attīstoties tehnoloģijām aptveres laukuma ierobežojums tiek pakāpeniski mazināts – pielietojot kustīgā galda tehniku vai paplašinot detektoru uztveres zonu, tomēr tas samazina temporālo izšķirtspēju, kas var ietekmēt CTP gala rezultātu precizitāti [Latchaw et al., 2009].

Literatūrā ir sastopami atšķirīgi viedokļi par CT metožu secību. Šajā pētījumā CT angiogrāfija tika vienmēr veikta pirms CT perfūzijas, jo tas palīdzēja izvēlēties arī vēlāk veicamās CTP ierobežotās aptveres zonu, noteikt kontrastējuma maksimālo laiku kopš kontrastvielas ievades sākuma, kam ir būtiska nozīme vēlākā interpretācijā. Jāpiekrīt, ka pastāv smadzeņu audu kontaminācijas risks ar kontrastvielu, jo CT angiogrāfija izmanto lielāku kontrastvielas daudzumu (80 ml) nekā CT perfūzija (40 ml), un tas var ietekmēt mērījumus perfūzijas kartēs [Leiva-Salinas et al., 2011]. Arī citos pētījumos izmeklējumus veica kā šajā pētījumā, pamatojot šādu algoritmu ar faktu, ka CT angiogrāfija sniedz vitāli svarīgāku informāciju salīdzinājumā ar CT perfūziju un tāpēc jācenšas veikt ātrāk, pirms pieaug pacienta kustību risks. CT angiogrāfijas izmeklējums kā pirmais samazina attēlu kontamināciju ar kontrastvielas artefaktiem no CT perfūzijas sērijas un uzlabo artēriju izvērtēšanu [Latchaw et al., 2009].

CT angiogrāfijas izmeklējums šajā pētījumā bija būtisks, lai vērtētu asinsvada oklūzijas vietu, plašumu un noteiktu aterosklerotiskās izmaiņas gan kakla, gan galvas asinsvados. CT angiogrāfija ir precīzāka intra un ekstrakraniālo asinsvadu diagnostikas metode stenožu izvērtēšanai [Bash et al., 2005]. Izmeklējuma zonā mēs iekļāvām brahiocefālo asinsvadu gaitu pilnā apjomā, kam bija īpaša nozīme invazīvas ārstēšanas

plānošanā mehāniskas trombektomijas gadījumos, jo sniedza priekšstatu par individuālām anatomiskām īpatnībām vai citu patoloģiju. Mūsuprāt, CT angiogrāfija pirms CT perfūzijas nodrošina precīzāku asinsvadu lūmena attēlu, identificē oklūzijas segmentu un sniedz papildus informāciju par kolaterālās asinsapgādes atradi. Pašreizējās CT angiogrāfijas iekārtas piedāvā detalizētu intrakraniālo un ekstrakraniālo asinsvadu ātru attēlojumu, ar izcilu telpisko izšķirtspēju [Lev et al., 2001]. Multiplanāras rekonstrukcijas, MIP (maksimālās intensitātes projekcijas) un 3D (trīsdimensiju) rekonstrukcijas sniedza vizuālo informāciju, kas pielīdzināma konvencionālai angiogrāfijai [Lev et al., 2001]. Šajā pētījumā CT angiogrāfijas metode, pielietojot asinsvadu pēcapstrādes programmas, bija ar diagnostisko jutību 87%, specifiskumu 72%, precizitāti 80%, kas korelē ar citu autoru datiem, attiecīgi 65-100%, 63-100% un 64-100% [Hirai et al., 2002; Randoux et al., 2001]

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

Nesen publicētos pētījumos autori uzskata, ka CT perfūzijā noteiktie *core* un *penumbra* bojājumi sniedz neatkarīgu informāciju, kas nav paredzami tikai pēc NCT vai CTA izmeklējumu datiem, un ir svarīgi kā klīniskā iznākuma kritērijs [Garcia-Bermejo et al., 2013]. Mūsu pētījumā metožu precizitāte vērtējama kā vāja NCT izmeklējumam un CT angiogrāfijas pamata attēliem (jutība 35-48%, specifiskums 92-93%, precizitāte 62-68%), kas liecina, ka mazāk kā pusei pacientu ar šīm metodēm bija iespējams precizēt diagnozi, savukārt CT perfūzijas izmeklējumam bija laba efektivitāte (jutība 80%, specifiskums 89%, precizitāte 84%). Nesen publicētā metaanalīzē tika salīdzināti apvienoti pētījumu dati no 15 CT perfūzijas pētījumiem par 1107 pacientiem, kopējā CTP metodes analīzē tika noteikta jutība 80-85%, specifiskums 90-97% [Biesbroek et al., 2013], kas atbilst mūsu pētījuma datiem.

Papildus vērtējot multimodāla protokola spēju noteikt akūtu cerebrālu išēmiju pēc pozitīvās paredzamās vērtības (PPV), secinām, ka viszemākā vērtība ir CTA metodei ar asinsvadu rekonstrukcijām (0,79) un vidējas vērtības bezkontrasta CT un CT angiogrāfijas pamata attēliem (0,85 un 0,89), bet tuvu ideālai CT perfūzijā (0,94). Atsevišķu kļūdaini pozitīvo gadījumu vidū bija pacienti ar TIL, hronisku *a. carotis interna* suboklūziju, oklūziju gadījumi. Analizējot metodes spēju izslēgt išēmijas iespēju, konstatējām, ka viszemākā negatīvā paredzamā vērtība (NPV) bija NCT

metodei un CT angiogrāfijas pamata attēliem (0,54 un 0,58), vidēja CTA ar asinsvadu rekonstrukcijām (0,81) un CT perfūzijai (0,74). Lielākā daļā kļūdaini negatīvie gadījumi bija lakunāri išēmiski insulti, jo aptuveni puse no tiem nav bijuši ietverti CT perfūzijas izmeklējuma zonā.

MR izmeklēšana ar difūzijas un perfūzijas uzsvērtu attēlu sekvenču pielietojumu ir pārāka par CT metodi akūtu išēmisku pārmaiņu un TIL diferenciācijā, kā arī mugurējās cirkulācijas baseina CI un lakunāru defektu diferenciācijā [Chalela et al., 2007; Kidwell et al., 2003] ar jutību un specifiskumu (88-100%; 95-100%) [Jauch et al., 2013]. Mūsu pētījuma norises laikā bija tikai atsevišķas situācijas (grūtniecība, atipiski klīniskie simptomi), kurās MR tika izvēlēta kā primārā diagnostikas metode. Tas saistīts ar to, ka Latvijā pašreiz 24 stundu režīmā ir pieejama CT diagnostika, bet MR pieejamība neatliekamā kārtā ir salīdzinoši ierobežota, un līdzšinējā praksē akūti izmeklējumi veikti pārsvarā gadījumos, kad CT izmeklējums ir kontrindicēts vai CT atradne ir nepietiekami informatīva. Šajā pētījumā MR izmeklēšana bija pielietota galvenokārt kā kontroles metode (n=15) tehniski kļūdainu CTP izmeklējumu gadījumos (n=13) vai pie klīnisko simptomu un CT atradnes neatbilstības (n=2), kas bija saistīta ar lakunāriem CI mugurējās cirkulācijas apasiņošanas zonā. MR piedāvā visu smadzeņu audu izmeklējumu bez radiācijas ietekmes, kādēļ tā ir izvēles metode jauniem pacientiem, tomēr gadījumos, kad asinsvadu caurlaidība ir svarīgāks jautājums, citi autori uzskata, ka ieteicamāk veikt CT angiogrāfiju [Bash et al., 2005]. Vintermarks ar līdzautoriem vēl papildina, ka infarkta *core* un išēmijas *penumbra*, tiek labi parādīta gan CT perfūzijas, gan MR difūzijas un perfūzijas uzsvērtajā attēlā, ar labāku kvantitatīvo precizitāti CT perfūzijā, tomēr, par spīti principiāli līdzīgai atradnei, katrai no metodēm ir savas tehniskās priekšrocības un trūkumi [Wintermark et al., 2002].

Izmeklēto pacientu vidū bija atrasta arī cita intrakraniāla patoloģija - audzēji, arteriovenoza malformācija, aneirismas, kas uzskatāma par papildus nozīmīgu atradi multimodāla protokola ietvaros.

Kopējā multimodāla protokola efektivitāte agrīna CI diagnostikā šajā pētījumā bija vērtējama kā laba (jutība 79%, specifiskums 84%, precizitāte 81%; PPV=0,80; NPV=0,70). Kaut gan multimodāla protokola kopējā precizitāte attiecībā pret CT perfūzijas metodi ir mazāka, jāņem vērā, ka tieši CT angiogrāfijas atradne ir nozīmīgākā asinsvadu izmaiņu noteikšanā, un CT metožu kombinācija nodrošina pilnvērtīgāku rezultātu. Mūsu pētījuma ietvaros nebija konstatēti gadījumi ar izmeklēšanas metodi saistītiem riskiem – kā kontrastvielas izraisīta nefropātija vai radiācijas ietekme lokāli.

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

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

6.9. CT perfūzijas interpretācijas sakritība

CT perfūzijas metodes interpretācijas konsekvences izvērtēšanai tika veikts rezultātu sakritības salīdzinājums divu interpretētāju (ārstu radiologu) starpā. Vērtējot apkopotos rezultātus par pārmaiņām CT perfūzijas kartēs kā atbilstošu vai neatbilstošu akūtam CI, ietverot gan priekšējās, gan mugurējās cirkulācijas baseinu CI grupu pacientus, konstatējām, ka sakritības pakāpe vērtējama kā vidēja ($Kappa=0,7$) un ir pielīdzināma Šarfa un līdzautoru datiem ($Kappa=0,65$) [Scharf et al., 2006]. Rezultāts visticamāk saistāms ar atšķirīgo pieredzes un kompetences līmeni dažādu ārstu radiologu starpā atbilstošu izmeklējumu interpretācijā. Savukārt, salīdzinot viena interpretētāja atkārtotu vērtējumu sakritības pakāpi, tā ir vērtējama kā laba ($Kappa$ koeficients $0,8$).

Jādomā, ka mūsu pētījumā relatīvi augstā interpretācijas sakritība divu vērtētāju starpā, ir saistāma ar automātiskā CT perfūzijas attēlu pēcapstrādes protokola pielietojumu. Līdzīgi pētījumi par CT perfūzijas datu variabilitāti ir veikti iepriekš [Fiorella et al., 2004], kur pētīja atsevišķu perfūzijas karšu interpretācijas manuālā režīmā un autori konstatēja daudz lielāku rezultātu variabilitāti ($CBV=0,69$; $CBF=0,70$ un $MTT=0,86$), kas daļēji saistāma arī ar CT perfūzijas karšu variablu un operatora atkarīgo krāsu skalas kodēšanu. Jāatzīmē, ka vēl joprojām katrs diagnostisko iekārtu ražotājs iesaka atšķirīgus kodēšanas standartus krāsu izvēlē perfūzijas attēlu pēcapstrādei, taču, izmantojot validētus automātiskos iestatījumus, variāciju iespēju iespējams būtiski samazināt.

Minētie rezultāti ļauj secināt, ka šajā pētījumā metodes interpretācijas variabilitāte var būt skaidrojama ar akūta išēmiska insulta klīniskās situācijas daudzveidību ar labas pakāpes ticamību, ja izvērtēšanu veic kompetents radiologs diagnosticē multimodāla CT protokola metožu interpretācijā.

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

6.10. Pētījuma ierobežojumi

Mūsu pētījumam ir vairāki ierobežojumi. Viens no būtiskiem pētījuma ierobežojošiem faktoriem bija galvas smadzeņu ierobežota skenēšanas zona, jo pārklājuma dēļ metodoloģiski nebija iespējams ietvert visu išēmijas apvidu [Leiva-Salinas *et al.*, 2011].

Pētījuma rezultātus ietekmēja arī pēcapstrādes tehniskie faktori. Perfūzijas attēlu pēcapstrādei mūsu pētījumā pamatā tika pielietota automātiska metode, ko papildināja vizuālā kontrolē noteikta bojājuma zonas identificēšana ar sekojošu manuāli izvēlētu kvantitatīvu mērījumu veikšanu un parametru savstarpēju salīdzinājumu bojājuma zonā un pretējā puslodē. Kā tehniskas kļūmes pilnībā automātiskas kvantitatīvas dekonvolūcijas aprēķinu programmas izmantošanā jāmin daļēja tilpuma izvēle atskaite asinsvadā, ja tā gaita nav perpendikulāra izmeklēšanas plaknei; variabla skenēšanas laika vai kļūdainas pēcapstrādes attēlu sērijas izvēle. Pat niecīgas kļūdas minētajos elementos var būtiski ietekmēt kvantitatīvo mērījumu precizitāti un datu interpretāciju

[Sanelli et al., 2004, Konstas et al., 2009], piemēram, kad pirmreizējā vizuālā apskatē tiek konstatētas kontrastējuma līknes deformācijas, ir nepieciešama korekcija references asinsvada izvēlē (artērija, vēna); mūsu pētījumā šādas korekcijas bija nepieciešamas 35 pacientiem kustību radīto artefaktu vai automātiskas pēcapstrādes kļūdu – nepareiza izpētes apgabala (ROI) izvēles ārpus atskaites asinsvada dēļ. Vēl pie tehniskiem aspektiem jāmin nekorekta ROI izvietošana savstarpēji bojājuma zonās un pretējā puslodē, kur bojājuma zonā izvēle ir korekta, bet pretējā puslodē identiskā lokalizācijā ROI ietver maģistrālos asinsvadus vai likvora telpas [Leiva-Salinas et al., 2011], šādos gadījumos bija jāveic manuāla mērījuma zonas korekcija abās puslodēs, pielāgojot individuālam anatomiskam variantam, pretējā gadījumā iegūto relatīvo mērījumu vērtības var būt kļūdainas.

Cits nozīmīgs rezultātu ietekmējošs faktors ir sirds izsviedes tilpuma samazinājums vai aizkavētas antegrādās asinsapgādes situācijas (piemēram, proksimāla iekšējās miega artērijas oklūzija, kas sekmēja nepilnīgas kontrastējuma līknes atspoguļojumu standartizētā izmeklējuma laikā, šajos gadījumos būtu jāizvēlas garāks laika intervāls (kavējums) starp kontrastvielas ievadi un skenēšanas sākumu [Leiva-Salinas et al., 2011]. Mēs 18 pacientiem novērojām nepilnīgu kontrastējuma cikla līkņu atspoguļojumu izmeklējuma brīdī sirds izsviedes funkcijas traucējumu (pārsvarā ātriju fibrilācijas) rezultātā.

Mūsu klīniskā pētījuma rezultātus ietekmēja arī variablais laiks kopš simptomu sākuma līdz pirmreizējā izmeklējuma brīdim. Teorētiski, dzīvotspējīgu audu robežvērtības, iespējams, varētu būt nozīmīgi zemākas, ja klīniski būtu iespējams izvēlēties homogēnu populāciju [Kim et al., 2011].

Variabla pielietotā ārstēšana (standarta terapija, trombolīze, trombektomija) un līdz ar to atšķirīga rekanalizācijas pakāpe, kā arī atšķirīgi sākotnējo un kontroles izmeklējumu intervāli varēja ietekmēt prognostisko rādītāju nozīmi. Ir autori, kas iesaka klīnisko rezultātu prognostiskai vērtēšanai veikt neiroloģisko skalu salīdzinājumu papildus pēc 90 dienām [Kidwell et al., 2013], bet mūsu pētījuma ietvaros šādi dati nebija pieejami.

Kolaterālās asinsapgādes izvērtēšanai bija pievērsta lielāka uzmanība leptome-ningeālām un Vilīzija loka kolaterālēm, un pārējie kolaterālie ceļi no ārējās miega artērijas zariem netika analizēti.

Par vēl vienu ierobežojumu varētu uzskatīt relatīvi nelielo mugurējās cirkulācijas baseina CI gadījumu skaitu, kas ierobežoja visu smadzeņu cerebrovaskulāro zonu detalizētu izvērtēšanu.

6.11. Rekomendācijas

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

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

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

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

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

SECINĀJUMI

1. Izmantojot standartizētu multimodālu datortomogrāfijas izmeklējumu protokolu, akūta insulta pacientiem iespējams agrīni iegūt ticami nozīmīgu patofizioloģisku un morfoloģisku informāciju par potenciāli atgriezenisku vai neatgriezenisku išēmisku bojājumu galvas smadzeņu audos, precīzi var izvērtēt kakla, galvas asinsvadu izmaiņas, kā arī kolaterālo asinsvadu stāvokli, kam ir nozīme tālākāsārstēšanas taktikas izvēlē.
2. Ilgstošas aterosklerotiskas pārmaiņas un stenozes ekstrakraniālos asinsvados rada hroniskus smadzeņu perfūzijas traucējumus; šīs izmaiņas pozitīvi korelē ar izmaiņām CT perfūzijas attēlos. Ekstrakraniālu asinsvadu stenožu gadījumā >50% perfūzijas parametri atbilst labākam hemodinamiskam stāvoklim, salīdzinot ar oklūziju. Intrakraniālo asinsvadu oklūzija ietekmē nekrozes plašumu.
3. Smadzeņu perfūzijas parametrus un išēmiskā bojājuma plašumu galvenokārt ietekmē ekstrakraniālo un/vai intrakraniālo asinsvada oklūzijas lokalizācija, kā arī kolaterālās asinsapgādes tips.
4. Sākotnēji labas kolaterāles un išēmiskā bojājuma neliels apjoms ir statistiski ticami parametri potenciāli labvēlīgam klīniskam iznākamam un ticami korelē ar neiroloģiskā (NIHSS) un funkcionālā deficīta (mRS) skalu vērtībām, bet tiem nav tiešas korelācijas ar aterosklerotiskām izmaiņām brahiocefālos asinsvados. Defekta plašuma skalas ASPECTS vērtība ≥ 7 ir izmantojama kā potenciāli labvēlīga klīniskā iznākuma kritērijs.
5. Līdztekus galvenajam smadzeņu perfūzijas deficīta raksturojumam – atšķirība cerebrālā asins tilpuma/plūsmas (CBV/CBF) kartēs pie pagarināta vidējā tranzīta laika (MTT), papildus diagnostiska vērtība agrīna išēmiska bojājuma definēšanā ir salīdzinājumam ar pretējo puslodi - relatīvām robežvērtībām.
6. Lai precīzi definētu neatgriezenisku un potenciāli atgriezenisku bojājumu, izmantojamas sekojošas relatīvas robežvērtības: pie pagarināta MTT $>150\%$, *penumbra* zonu raksturo vidēji samazināts CBF $>50\%$ un gandrīz normāls vai palielināts CBV $90-110\%$; *core* zonu raksturo izteikti samazināts gan CBV $<50\%$, gan CBF $<30\%$. Robežvērtībām ir loma neviennozīmīgas vizuālās atradnes gadījumā kā precizējošam rādītājam pie nepatiesi pozitīva *penumbra* bojājuma un atkārtota išēmiska bojājuma.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti) par darba tēmu

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

Publicētas konferenču tēzes par pētījuma tēmu:

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

Tēzes konferencēs un kongresos par pētījuma tēmu:

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

Ziņojumi starptautiskos kongresos, konferencēs:

1. **Radzina M.,** Krumina G., Kupcs K., Miglane E. *CT brain perfusion patterns in acute stroke with atherosclerosis of extracranial blood vessels. European*

Society of Neuroradiology Annual meeting, 2012.g.20-23.septembris, Edinburgh, United Kingdom (mutisks ziņojums).

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

Ziņojumi Latvijas konferencēs un kongresos:

1. 27.10.2012 – **M. Radziņa**. Datortomogrāfijas (CT) perfūzijas iespējas agrīnā insulta diagnostikā. 1. Latvijas Insulta kongress, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
2. 04.10.2012 - **Radzina M**, Krumina G, Kupcs K, Miglane E. *CT brain perfusion patterns in acute stroke, with atherosclerosis of extracranial blood vessels, Latvijas Neiroradiologu biedrības sēdē, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).*

3. 29.03.2012 - **Radzina M.**, Krumina G., Kupcs K., Miglane E. *CT brain perfusion patterns in acute stroke correlation to extracranial vessel stenosis*, Rīgas Stradiņa universitātes 11. zinātniskā konference, 29-30. marts, 2012, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
4. 26.11.2011 - **M. Radziņa**. Radioloģisko izmeklējumu loma akūto stāvokļu diagnostikā. Latvijas Ārstu biedrības interdisciplinārā konference 2011, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
5. 14.04.2011 - **M. Radziņa**, G. Krūmiņa, K. Kupcs, E. Miglāne. Dator-tomogrāfijas perfūzijas robežvērtības akūta išēmiska insulta slimniekiem. Rīgas Stradiņa universitātes 10. zinātniskā konference, 14-15. apr. 2011, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
6. 24.02.2011 - **M.Radziņa**, G.Krūmiņa, K.Kupcs, E.Miglāne. Akūta išēmiska insulta multimodāla CT diagnostika. Latvijas Radiologu asociācijas konference. Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
7. 24.11.2010 - **M.Radziņa**. Agrīna akūta išēmiska insulta diagnostikas iespējas. Latvijas Neirologu biedrības plenārsēde „Jaunais neiroloģijā”, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
8. 19.03.2010 - **M. Radziņa**, G. Krūmiņa. Multimodāla CT protokola izstrāde akūta insulta agrīnai diagnostikai un trombolīzes plānošanai. Rīgas Stradiņa universitātes 9. zinātniskā konference, 18-19.marts 2010, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
9. 02.11.2007 - **M. Radziņa**, G. Krūmiņa, J. Pūpols. Daudzslāņu spirāles CT angiogrāfijas iespējas intrakraniālo un ekstrakraniālo artēriju disekciju diagnostikā. „Mūsdienu radioloģiskā attēldiagnostika”, RSU Radioloģijas institūta 10 gadu jubilejas konference, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
10. 07.06.2006 - **M. Radziņa**. Intrakraniālo un brahiocefālo artēriju sienīņu atslāņošanās jeb disekcijas – daudzslāņu spirāles datortomogrāfijas angiogrāfijas diagnostiskās iespējas. RSU Pēcdiploma izglītības fakultātes 2005./2006.g. rezidentu VIII zinātniski praktiskā konference, „Mūsdienu aktualitātes medicīnā”, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).
11. 17.02.2006 - **M. Radziņa**. Brahiocefālo un intrakraniālo asinsvadu CTA. Prakses gadījumi. Latvijas Neiroradiologu biedrības un Latvijas Neuroķirurgu biedrības kopīgā sēde, Rīga, Latvija (mutisks ziņojums).

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību savai skolotājai, darba vadītājai habilitētai profesorei *Gaidai Krūmiņai* par uzticēšanos, iedvesmošanu un vērtīgiem padomiem pētījuma tapšanas gaitā.

Paldies docentam *Kārlim Kupčam* par atziņām, kas rosinājušas veikt šo pētījumu, un atsaucību, palīdzību pētījuma metodoloģijā, materiāla savākšanā.

Izsaku pateicību par konsultācijām un dalīšanos pieredzē darbā par neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšanu, ārstēšanu docentei *Evijai Miglānei*, un paldies profesoram *Andrejam Milleram*, docentei *Viktorijai Ķēniņai* par vērtīgiem metodoloģiskiem padomiem.

Pateicos profesoram *Uldim Teibem*, docentam *Renāram Ertam* un *Jānim Šavlovskim* par palīdzību datu statistiskā apstrādē.

Pateicos Dr. *Sarmītei Dzelzītei* par ieteikumiem darba pilnveidei.

Paldies *Anvitai Biezai* un dr. med. *Edgaram Vasiļevskim* par palīdzību darba noformēšanā.

Pateicos Paula Stradiņa klīniskās universitātes Diagnostiskās radioloģijas institūta kolēģiem par atsaucību un sapratni doktorantūras studiju laikā.

Īpašs paldies *Aijai Mednei*, *Artai Šmitei*, *Gintai Kudlānei*, *Jekaterinai Bormotovai*, *Jānim Šavlovskim*, *Andrim Veisam*, *Helmutam Kidikas*, *Madarai Miķelsonei*, *Daigai Jaunzamai*, *Dacei Kalmanei*, *Vitai Dumfai*, *Dzintrai Kļavei* par palīdzību pētījuma materiāla savākšanā.

Pateicos savai ģimenei par sapratni un neatsveramo morālo un praktisko atbalstu.

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF līdzfinansētā projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” (vienošanās Nr. 2009/0147/IDP/1.1.2.1.2/09/IPA/VIAA/009) atbalstu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abels B, Villablanca JP, Tomandl BF, Uder M, Lell MM. Acute stroke: a comparison of different CT perfusion algorithms and validation of ischaemic lesions by follow-up imaging. *Eur Radiol* 2012;22(12):2559-67.
2. Abou-Chebl A, Lin R, Hussain MS, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Yoo AJ, Hsu DP, Rymer MM, Tayal AH, Zaidat OO, Natarajan SK, Nogueira RG, Nanda A, Tian M, Hao Q, Kalia JS, Nguyen TN, Chen M, Gupta R. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study. *Stroke* 2010;41(6):1175-9.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
4. Allan JF. How to measure Carotid stenosis. *Radiology* 1993;186:316-318.
5. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New Engl J Med* 1994;331:1474-9.
6. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000;31:2168-74.
7. Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(2):177-84.
8. Aviv RI, Mandelcorn J, Chakraborty S, Gladstone D, Malham S, Tomlinson G, Fox AJ, Symons S. Alberta Stroke Program Early CT Scoring of CT perfusion in early stroke visualization and assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(10):1975-80.
9. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
10. Bang OY, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH, Liebeskind DS. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:693-99.
11. 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 May 13;355(9216):1670-4. Erratum in: *Lancet* 2000;17(6):355(9221)-2170.
12. Baron JC. The pathophysiology of acute cerebral ischemia: clinical approach using physiologic imaging]. *Rev Neurol (Paris)* 1999;155(9):639-43.
 13. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Carotid stenosis index revisited with direct CT angiography measurement of carotid arteries to quantify carotid stenosis. *Stroke* 2007;38(2):286-91.
 14. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, Duckwiler G, Tillis M, Kidwell C, Saver J, Sayre J. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CTA, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(5):1012-21.
 15. Best AC, Acosta NR, Fraser JE, Borges MT, Brega KE, Anderson T, Neumann RT, Ree A, Bert RJ. Recognizing False Ischemic *Penumbras* in CT Brain Perfusion Studies. *RadioGraphics* 2012;32:1179–1196.
 16. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC. Diagnostic Accuracy of CT Perfusion Imaging for Detecting Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:493-501.
 17. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of Stroke Thrombolytics. *J Stroke* 2013; 15(2):90-98
 18. Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G: Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis. A controlled study of 159 cases. *Arch Neurol* 1985;42:864-7.
 19. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19(12):1497-1500.
 20. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA, Korczyn AD. The Tel Aviv stroke registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 1996;27:1770-3.
 21. Bose A, Henkes H, Alfke K, Reith W, Mayer TE, Berlis A, Branca V, Sit SP; *Penumbra* Phase 1 Stroke Trial Investigators. The *Penumbra* System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(7):1409-13.
 22. Brekenfeld C, Schrotha G, Mordasini P. Impact of Retrievable Stents on Acute Ischemic Stroke Treatment, *AJNR* 2011;32:1269-1273.
 23. Broderick J, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Michael D, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis S, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke (IMS 3). *N Engl J Med* 2013;368:893-903.

24. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(8):964-970.
25. Bruno A, Saha C, Williams LS. Percent change on the National Institutes of Health Stroke Scale: a useful acute stroke outcome measure. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(1):56-9.
26. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. *Stroke*. 2002;33(4):1146-51.
27. Caplan LR, Hennerici M. Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 1998;55(11):1475-1482.
28. Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? if so, how? *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145–153.
29. Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Ageing* 2009;38(1):4-5.
30. Carroll TJ, Haughton VM, Rowley HA, Cordes D. Confounding effect of large vessels on MR perfusion images analyzed with independent component analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(6):1007-12.
31. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la Ossa N, Castellanos M, García MR, Domenech S, Dávalos A. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 2010;41(8):1836-40.
32. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic Resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007;369(9558):293-298.
33. Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, Avutu B, Slivka AP. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1789-97.
34. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SYNTHESIS Expansion). *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
35. Couillard P, Poppe AY, Coutts SB. Predicting recurrent stroke after minor stroke and transient ischemic attack. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7(10):1273-1281.
36. Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, Hu WY, Simon JE, Buchan AM, Hill MD; VISION Study Group. Interobserver variation of ASPECTS in real time. *Stroke* 2004;35(5):e103-5.
37. Dani KA, Thomas RG, Chappell FM, Shuler K, Muir KW, Wardlaw JM. Systematic review of perfusion imaging with computed tomography and magnetic resonance in acute

ischemic stroke: heterogeneity of acquisition and postprocessing parameters: a translational medicine research collaboration multicentre acute stroke imaging study. *Stroke* 2012;43:563-566.

38. Davis SM, Donnan GA, Butcher KS, Parsons M. Selection of thrombolytic therapy beyond 3h using magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2005;18(1):47-52.
39. Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC, Diekmann F, Klingebiel R, Böhner G. Dose exposure of patients undergoing comprehensive stroke imaging by multidetector-row CT: comparison of 320-detector row and 64-detector row CT scanners. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 31(6):1003-9.
40. Dittrich R, Kloska SP, Fischer T, Nam E, Ritter MA, Seidensticker P, Heindel W, Nabavi DG, Ringelstein EB. Accuracy of perfusion-CT in predicting malignant middle cerebral artery brain infarction. *J Neurol* 2008;255(6):L896-902.
41. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008;371 (9624), 1612-1623.
42. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, Alperovitch A, Tzourio C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001;56:921-6.
43. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R.. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37:973–978.
44. Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke (DIAS-4), <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856661> (28.10.2012)
45. Eyding J, Wilkenning W, Postert T. Brain perfusion and ultrasonic imaging techniques. *Eur J Ultrasound* 2002;16:91–104.
46. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology* 2009; 8(4):355 - 369.
47. Feyen L. , Minnerup J., Wersching H., Duning T., Heindel W., Hesselmann V., Kemmling A. Standardized regional Perfusion Parameters in Dynamic Whole Brain Perfusion CT. *Stroke* 2011;42(3):E117-E118.
48. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J; MR STROKE Group. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38(10):2738-44.

49. Fiorella D, Heiserman J, Prenger E, Partovi S. Assessment of the reproducibility of postprocessing dynamic CT perfusion data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:97–107.
50. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2086–94.
51. García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Cortijo E, del Monte JM, García-Porrero M, Fe Muñoz M, Fernández-Herranz R, Arenillas JF.. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: a case-control study. *Cerebrovascular Dis* 2012;34:31-37.
52. Gelfand JM, Wintermark M, Josephson SA. Cerebral perfusion-CT patterns following seizure. *Eur J Neurol* 2010;17(4):594–601.
53. Gerediaga GD, Elizagaray E, Canto-Moreira N, Albuquerque C, Branco R, Beirao I, Grande T. Contralateral occlusion of the internal carotid artery in the study of carotid stenosis using Doppler ultrasonography. *Rev Neurol* 2009;48:406-411.
54. Govan L, Weir C, Langhorne P. Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke for the Stroke Unit Trialists collaboration. *Stroke* 2008;39:2402-2403
55. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229(2):340-6.
56. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32:2559-66.
57. Guadagno JV, Jones PS, Aigbirhio FI, Wang D, Fryer TD, Day J, Antoun N, Nimmo-Smith I, Warburton EA, Baron JC. Selective neuronal loss in rescued *penumbra* relates to initial hypoperfusion. *Brain* 2008;131:2666-2678.
58. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD000024.
59. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
60. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ: Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004;35:948-51.

61. Henderson RD, Steinman DA, Eliasziw M, Barnett HJ. Effect of contralateral carotid artery stenosis on carotid ultrasound velocity measurements. *Stroke* 2000;31(11):2636-40.
62. Herzig R, Burval S, Krupka B, Vlachova I, Urbanek K, Mares J. Comparison of ultrasonography, CT angiography, and digital subtraction angiography in severe carotid stenoses. *Eur J Neurol* 2004;11:774–81.
63. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM; PROACT-II Investigators. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34(8):1925-31.
64. Hirai T, Korogi Y, Ono K, Nagano M, Maruoka K, Uemura S, Takahashi M. Prospective evaluation of suspected stenooclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(1):93–101.
65. Hoggard N, Wilkinson ID, Griffiths PD. The imaging of ischemic stroke. *Clin Radiol* 2001;56(3):171-83.
66. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MM. Carotid plaques the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam study. *Circulation* 2002;105(24):2872-7.
67. Hopyan JJ, Gladstone DJ, Mallia G, Schiff J, Fox AJ, Symons SP, Buck BH, Black SE, Aviv RI. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(10):1826-30.
68. Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BF. The *Penumbra* system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012;79(13 Suppl 1):S135-41.
69. Iedzīvotāju mirstība 2006.–2011.g. uz 100 000 iedzīvotāju.
www.spkc.gov.lv/download/910/Mirstiba_2011_v3.docx; (22.10.2012).
70. Jasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993;24:206-11.
71. Jauch C, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Damaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the Early management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3): 870-905.
72. Jumaa MA, Zhang F, Ruiz-Ares G, Gelzinis T, Malik AM, Aleu A, Oakley JJ, Jankowitz B, Lin R, Reddy V, Zaidi SF, Hammer MD, Wechsler LR, Horowitz M, Jovin TG. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke

- therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke* 2010;41(6):1180-4.
73. Kamalian S, Maas MB, Goldmacher GV, Payabvash S, Akbar A, Schaefer PW, Furie KL, Gonzalez RG, Lev MH. CT cerebral blood flow maps optimally correlate with admission diffusion-weighted imaging in acute stroke but thresholds vary by postprocessing platform. *Stroke* 2011;42:1923-2.
 74. Kamel H, Patel N, Rao VA, Cullen SP, Faigles BS, Smith WS, Flint AC. The Total Health Risks in Vascular Events (THRIVE) Score Predicts Ischemic Stroke Outcomes Independent of Thrombolytic Therapy in the NINDS tPA Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 11:S1052-3057(12)00311-4.
 75. Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arc Neurol* 2003;60(12):1730-1734.
 76. Keedy A, Soares B, Wintermark M. A pictorial essay of brain perfusion-CT: not every abnormality is a stroke! *J Neuroimaging* 2012 22(4):e20-33.
 77. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond Mismatch. Evolving Paradigms in Imaging the Ischemic *Penumbra* With Multimodal Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2003;34(11):2729-35.
 78. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL for the MR RESCUE Investigators. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke (MR RESCUE). *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
 79. Kiessling M and Hossmann KA. Symposium—the New England Journal of Medicine. Focal cerebral ischemia: Molecular mechanisms and new therapeutic strategies. *Brain Pathology* 1994;4:21-22.
 80. Kilpatrick MM, Yonas H, Goldstein S, Kassam AB, Gebel JM Jr, Wechsler LR, Jungreis CA, Fukui MB. CT-based assessment of acute stroke: CT, CT angiography, and Xenon-enhanced CT cerebral blood flow. *Stroke* 2001; 32(11):2543-9.
 81. Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischaemic heart disease. *Circulation* 2011;124:314-323.
 82. Kim SJ, Ryoo S, Kim GM, Lee KH, Bang OY. Clinical and radiological outcomes after intracranial atherosclerotic stroke: a comprehensive approach comparing stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31(5):427-34.
 83. Kistler JP, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1238.

84. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109–37.
85. Konstas AA, Lev MH. CT perfusion imaging of acute stroke: the need for arrival time, delay insensitive, and standardized postprocessing algorithms? *Radiology* 2010;254(1):22-5.
86. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, O'Leary DH, Savage PJ, Tell GS, Tracy R. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
87. Kumar V, et al. Basic Pathology. 5th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1992;117-170.
88. Kuschinsky W. Regulation of cerebral blood flow: an overview. In: Mraovitch S, Sercombe R, eds. Neurophysiological basis of cerebral blood flow control: an introduction. London: John Libby, 1996;245–62.
89. van Laar PJ, van der Grond J, Hendrikse J. Brain Perfusion Territory Imaging: Methods and Clinical Applications of Selective Arterial Spin-labeling MR Imaging. *Radiology* 2008 246;2: 354-64.
90. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB. The retention of ^{99m}Tc-d,l-HMPAO in the human brain after intra-arterial bolus injection. A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:S13–22.
91. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, Hobson R, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Mathews V, Villablanca P, Warach S, Walters B; Recommendations for imaging of acute ischemic stroke; a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40(11):3646-78.
92. Lau AY, Wong EH, Wong A, Mok VC, Leung TW, Wong KS. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(6):517-24.
93. Ledezma CJ, Max Wintermark, Multimodal CT in Stroke Imaging: New Concepts. *Radiologic Clinics of North America* 2009; 47(1):109-116.
94. Lee JH, Kim YJ, Choi JW, Roh HG, Chun YI, Cho HJ, Kim HY. Multimodal CT: Favourable Outcome Factors in Acute Middle cerebral Stroke with Large Artery occlusion. *J Eur Neurol* 2013;69:366-374.
95. Leiva-Salinas C, Wintermark M, Imaging of Acute Ischemic Stroke, *Neuroimaging Clinics of North America* 2010;20(4):455-468.
96. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Wintermark M. Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(1):53-60.

97. Leys D, H'enen H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752–9.
98. Lev MH, Segal AZ, Farkas J, Hossain ST, Putman C, Hunter GJ, Budzik R, Harris GJ, Buonanno FS, Ezzeddine MA, Chang Y, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Schwamm LH. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with thrombolysis. Prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001;32:2021–8.
99. Lev MH. CT/NIHSS mismatch for detection of salvageable brain in acute stroke triage beyond the 3 hour time window: overrated or undervaluated? *Stroke* 2007; 38(7):2028-9.
100. Liebeskind DS: Collateral circulation. *Stroke* 2003;34:2279-2284.
101. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, Chimowitz MI. Collaterals dramatically alter stroke risks in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol* 2011;69: 963-974.
102. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010;41:2316–22.
103. Lin K, Rapalino O, Lee B, Do KG, Sussmann AR, Law M, Pramanik BK. Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology* 2009;51(1):17-23.
104. Liu Y, Hopper KD, Mauger DT, Addis KA. CT angiographic measurement of the carotid artery: optimizing visualization by manipulating window and level settings and contrast material attenuation. *Radiology* 2000;217:494–500.
105. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie K, Go A, Greenlund JK, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner WS, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott, Meigs S, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S. A Report From the American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. *Circulation* 2010;121:e1-e170.
106. Lyden PD, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, Zivin J. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: Results of a factor analysis. *Stroke* 1999;30:2347-2354.
107. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: Preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001;32:1310-1317.

108. de Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF, Izquierdo J, Arnáiz J, Piedra T, Valle N, Bañales I, Quintana F. CT Protocol for Acute Stroke: Tips and Tricks for General Radiologists. *RadioGraphics* 2008;28:1673-1687.
109. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, Harris GJ, Halpern E, Kemmling A, Koroshetz WJ, Furie KL. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40(9):3001-5.
110. Mackay J, Mensah G: *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2004.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf
(01.10.2012).
111. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457–67.
112. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;75: 353–361.
113. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, Harris D, Williams EB, Horgan G, Kyne L, McCormack PM, Duggan J, Moore A, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke* 2010;41:1579-1586.
114. Martin-Schild S, Halleivi H, Shaltoni H, Barreto AD, Gonzales NR, Aronowski J, Savitz SI, Grotta JC. Combined neuroprotective modalities coupled with thrombolysis in acute ischemic stroke: a pilot study of caffeeinol and mild hypothermia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18(2):86-96.
115. Meyer JS, Denny-Brown D. The cerebral collateral circulation. I. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology* 1957;7:447–58.
116. Menon BK, Brien BO, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, Lu X, Parson MW, Parson C. Assessment of leptomenigeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cerebral Blood Flow& Metabolism* 2013; 33:365-371.
117. Miglane E, Enina G, Tilgale B. Risk factors and some clinical factors in various subtypes of cerebral infarction. *Atherosclerosis Supplements* 2004;5/4:35.
118. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 2009;132(8):2231-8.
119. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(2):232-52.

120. Mohammad Y, Xavier AR, Christoforidis G, Bourekas E, Slivka A. Qureshi grading scheme for angiographic occlusions strongly correlates with the initial severity and in-hospital outcome of acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2004;14(3):235-41.
121. Moll R, Dinkel HP. Value of the CT angiography in the diagnosis of common carotid artery bifurcation disease: CT angiography versus digital subtraction angiography and color flow Doppler. *Eur J Radiol* 2001;39:155-62.
122. Muir KW, Baird-Gunning J, Walker L, Baird T, McCormick M, Coutts SB. Can the ischemic *penumbra* be identified on noncontrast CT of acute stroke? *Stroke* 2007;38(9):2485-90.
123. Mullins ME. Modern Emergent Stroke Imaging: Pearls, Protocols, and Pitfalls. *Radiol Clin N Am* 2006;44:41-62.
124. Mumoli N, Cei M. Asymptomatic carotid kinking. *Circ J*. 2008 Apr;72(4):682-3.
125. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, Coutts SB, Demchuk AM, Goyal M, Aviv RI, Symons S, Gulka IB, Beletsky V, Pelz D, Chan RK, Lee TY. White matter thresholds for ischemic *penumbra* and infarct *core* in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology* 2008;247(3):818-25.
126. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. Melbourne: NSF; 2010.
http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/evidence_statement_form.pdf,
skat. 02.10.2012)
127. NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
128. Nguyen GT, Coulthard A, Wong A, Sheikh N, Henderson R, O'Sullivan JD, Reutens DC. Measurement of blood-brain barrier permeability in acute ischemic stroke using standard first-pass perfusion CT data. *Neuroimage Clin* 2013 22(4);2:658-62.
129. Nogueira NG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS, for the TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet* 2012;380(9849):1231 - 1240.
130. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N.Engl J Med* 1991;325:445-453.
131. Noser EA, Shaltoni HM, Hall CE, Alexandrov AV, Garami Z, Cacayorin ED, Song JK, Grotta JC, Campbell MS 3rd. Aggressive mechanical clot disruption: a safe adjunct to thrombolytic therapy in acute stroke? *Stroke* 2005;36(2):292-6.
132. Oppenheimer SM, Hoffbrand BI, Oswald GA, Yudkin JS: Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1014-5.

133. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke. *AJNR* 2001 22(8):1534-1542.
134. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, Albrecht T, Barozzi L, Bertolotto M, Catalano O, Claudon M, Clevert DA, Correas JM, D'Onofrio M, Drudi FM, Eyding J, Giovannini M, Hocke M, Ignee A, Jung EM, Klauser AS, Lassau N, Leen E, Mathis G, Saftoiu A, Seidel G, Sidhu PS, ter Haar G, Timmerman D, Weskott HP. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med* 2012;33(1):33-59.
135. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Steffenhagen N, Coutts SB, O'Reilly C, Demchuk AM; Calgary CTA Study Group. Malignant profile detected by CT angiographic information predicts poor prognosis despite thrombolysis within three hours from symptom onset. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:584–91.
136. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F: Increased damage after ischemic stroke in patient with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J med* 1983;74:540-4.
137. Qureshi AI. New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2002;50:1405–1414.
138. Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C. Carotid Artery Stenosis: Prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology* 2001;220:179–85.
139. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38(3):967-73.
140. Ringleb PA; stroke: EFNS guidelines on ischaemic stroke and transient ischaemic attack: European handbook of neurological management: Volume 1, 2nd edition. Edited by N.E. Gilhus, M.P. Barnes and M. Brainin. Blackwell publishing Ltd., 2011. www.efns.org (22.10.2012).
141. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2–e220.

142. Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, Norbash A, Babikian VL. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. *Current Cardiology Reviews*, 2009;5:279-288.
143. Rosenthal ES, Schwamm LH, Roccatagliata L, Coutts SB, Demchuk AM, Schaefer PW, Gonzalez RG, Hill MD, Halpern EF, Lev MH. Role of recanalization in acute stroke outcome: rationale for a CT angiogram-based “benefit of recanalization” model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1471–75.
144. Rothrock JF, Hart RG, et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Third Edition. Philadelphia, J.B. Lipincott Company 1994;1438.
145. Rothwell PM, R J Gibson, J Slattery, R J Sellar and C P Warlow. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 1994;25:2435-2439.
146. Rothwell PM. Prediction and prevention of stroke in patients with symptomatic carotid stenosis: the high-risk period and the high risk patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(3):255-263.
147. Saba L, Mallarini G. A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. *Eur J Radiol* 2010;76(1):42-7.
148. Salomon EJ, Barfett J, Willems PW, Geibprasert S, Bacigaluppi S, Krings T. Dynamic CT angiography and CT perfusion employing a 320-detector row CT: protocol and current clinical applications. Salomon EJ, Barfett J, Willems PW, Geibprasert S, Bacigaluppi S, Krings T. *Klin Neuroradiol* 2009;19(3):187-96.
149. Sarti C, Rastenytė D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from Stroke, 1968–1994. *Stroke* 2000;31(7):1588-601.
150. Saver JL. Time Is Brain - quantified. *Stroke* 2006;37:263-266.
151. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, for the SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet* 2012;380(9849): 1241-1249.
152. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W, Gonzalez RG, Lev MH. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable *penumbra* in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(1):20-5.
153. Scharf J, Brockmann MA, Daffertshofer M, Diepers M, Neumaier-Probst E, Weiss C, Paschke T, Groden C. Improvement of sensitivity and interrater reliability to detect acute stroke by dynamic perfusion computed tomography and computed tomography angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):105-10.

154. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Pohlers O, Ryssel H, Heiland S, Steiner T, Hacke W, Sartor K. Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(7):1184-9.
155. Schirmer SH, van Nooijen FC, Piek JJ, van Royen N. Stimulation of collateral artery growth: travelling further down the road to clinical application. *Heart* 2009;95:191-197.
156. Shi ZS, Liebeskind DS, Loh Y, Saver JL, Starkman S, Vespa PM, Gonzalez NR, Tateshima S, Jahan R, Feng L, Miller C, Ali LK, Ovbiagele B, Kim D, Duckwiler GR, Viñuela F; UCLA Endovascular Stroke Therapy Investigators. Predictors of subarachnoid hemorrhage in acute ischemic stroke with endovascular therapy. *Stroke* 2010;41(12):2775-81.
157. Sillanpaa N, Saarinen J, Rusanen H, Hakomaki J, Lahteela A, Nummlinen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S. CT perfusion ASPECTS in the evaluation of Acute Ischemic Stroke: Thrombolytic Therapy perspective. *Cerebrovascular Dis Extra* 2011;1:6-16.
158. Silva SG, Lima FO, Camargo ECS, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, Ay H, Lev MH, Harris GJ, Halpern EF, Sonni S, Koroshetz W, Furie KL. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovascular Dis* 2010;29:336-342.
159. Symon L, Ishikawa S, Meyer JS. Cerebral arterial pressure changes and development of leptomeningeal collateral circulation. *Neurology* 1963;13:237–50.
160. Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng SC, Bredno J, Boussel L, Smith WS, Wintermark M. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2010;41(1):e34-40.
161. Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, Hirsch JA, Furie KL, Gonzalez RG, Nogueira RG, Lev MH. Malignant CTA Collateral Profile Is Highly Specific for Large Admission DWI Infarct Core and Poor Outcome in Acute Stroke. *Am J Neuroradiol* 2012;33(8):1331-36.
162. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State of the Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics* 2006;26(10):S75-S95.
163. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, Zhang L, Gladstone D, Wong K, Martin M, Symons SP, Fox AJ, Aviv RI. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:525–31.
164. Tan JC, Dillon WP, Liu S, Adler F, Smith WS, Wintermark M. Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2007;61(6):533-43.
165. The European Registers of Stroke (EROS) investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke* 2009;40:1557-1563.

166. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008 http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf (sk. 01.02.2010)
167. Thiruma V., Arumugam E. O., Mattson M. P. Basis of Ionic Dysregulation in Cerebral Ischemia. New strategies in stroke intervention. Ed. Lucio Annunziato, 2009;1:3-10.
168. Vendrell JF, Mernes R, Nagot N, Milhaud D, Lobotesis K, Costalat V, Machi P, Maldonado IL, Riquelme C, Arquizan C, Bonafe A. Evaluation of an Intravenous-Endovascular Strategy in Patients with Acute Proximal Middle Cerebral Artery, *AJNR* 2013;34(3):603-8.
169. Vernieri F., Pasqualetti, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, Caltagirone C, Silvestrini M. Effect of Collateral Blood flow and Cerebral Vasomotor Reactivity on the Outcome of Carotid Artery Occlusion. *Stroke* 2001;32:1552-1558.
170. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;27;369(9558):275-82.
171. Warach S. Stroke neuroimaging. *Stroke* 2003;34:345-7.
172. Weir NU, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM; CASES investigators. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV tPA? *Neurology* 2006;67(3):516-8.
173. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51 (4):417-432.
174. 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.
175. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, Pineda C, Serena J, van der Schaaf I, Waaijer A, Anderson J, Nesbit G, Gabriely I, Medina V, Quiles A, Pohlman S, Quist M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Dillon WP, Pedraza S. Perfusion-CT assessment of infarct *core* and *penumbra*: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37(4):979-85.
176. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, Alger JR, Bammer R, Baron JC, Davis S, Demaerschalk BM, Derdeyn CP, Donnan GA, Eastwood JD, Fiebach JB, Fisher M, Furie KL, Goldmakher GV, Hacke W, Kidwell CS, Kloska SP, Köhrmann M, Koroshetz W, Lee TY, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Ostergaard L, Powers WJ, Provenzale J,

- Schellinger P, Silbergleit R, Sorensen AG, Wardlaw J, Wu O, Warach S. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:e23–30.
177. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, Grotta JC, Houser G, Jovin TG, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Muir KW, Parsons MW, von Kummer R, Wardlaw JM, Wu O, Yoo AJ, Alexandrov AV, Alger JR, Aviv RI, Bammer R, Baron JC, Calamante F, Campbell BC, Carpenter TC, Christensen S, Copen WA, Derdeyn CP, Haley EC Jr, Khatri P, Kudo K, Lansberg MG, Latour LL, Lee TY, Leigh R, Lin W, Lyden P, Mair G, Menon BK, Michel P, Mikulik R, Nogueira RG, Ostergaard L, Pedraza S, Riedel CH, Rowley HA, Sanelli PC, Sasaki M, Saver JL, Schaefer PW, Schellinger PD, Tsivgoulis G, Wechsler LR, White PM, Zaharchuk G, Zaidat OO, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Kang DW, Kidwell C, Thijs VN, Thomalla G, Warach SJ; Stroke Imaging Research (STIR) and Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2628-39.
 178. Wyers MC, Powell RJ, Fillinger MF, Nolan BW, Cronenwett JL. The value of 3D-CT angiographic assessment prior to carotid stenting. *J Vasc Surg* 2009;49(3):614-22.
 179. Wu KK. Platelet activation and arterial thrombosis. *Lancet* 1994;344:991–5.
 180. Young J, Forster A. Review of stroke rehabilitation. *BMJ* 2007;334: 86–90.
 181. Yu EH, Lungu C, Kanner RM, Libman RB. The use of diagnostic tests in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Diseases* 2009;18(3):178-84.
 182. Yuh WT, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(4):621-9.
 183. Zhang H, Prabhakar P, Sealock R, Faber JE. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30(5):923–934.
 184. Zhu W, Zeng N, Wang N. Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval and ROC Analysis with Practical SAS Implementations. *NESUG, Health Care and Life Sciences* 2010; 1-9.
 185. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, Patrie JT, Xin W, Eskandari A, Zhang W, Wintermark M. Computed tomography workup of patients suspected of acute ischemic stroke: perfusion computed tomography adds value compared with clinical evaluation, noncontrast computed tomography, and computed tomography angiogram in terms of predicting outcome. *Stroke* 2013;44 (4):1049-55.
 186. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 1998;29:4-11.
 187. del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2009;40:2945-2948.

PIELIKUMI

AKŪTS IŠĒMISKS INSULTS

KLĪNISKĀ DAĻA

1. Personas dati:

- 1) Vārds
- 2) Uzvārds
- 3) Vecums
- 4) Dzimums (siev.-1; vīr.-2)
- 5) Tel.
- 6) Insulta sākums
- 7) Slimības vēstures Nr.

[illegible]

2. Anamnēzes dati: Akūti galvas smadzeņu asinsrites traucējumi: ir-1, nav- 2

□

- 1) Išēmisks insults -1

ACA	Dx	Sin
ACM	Dx	Sin
ACP	Dx	Sin
STUMBR	Dx	Sin

NEPRECIZĒTS BASEINS

- 2) TIL - 2

ACI	Dx	Sin
VBB		

- 3) Neprecizēts -3

- #### 4. Terapija:

Trombolize
Trombektomija

- ### 3. Neiroloģiskais stāvoklis:

- 1) NIHSS + Kontrolē pēc stundām vai dienām

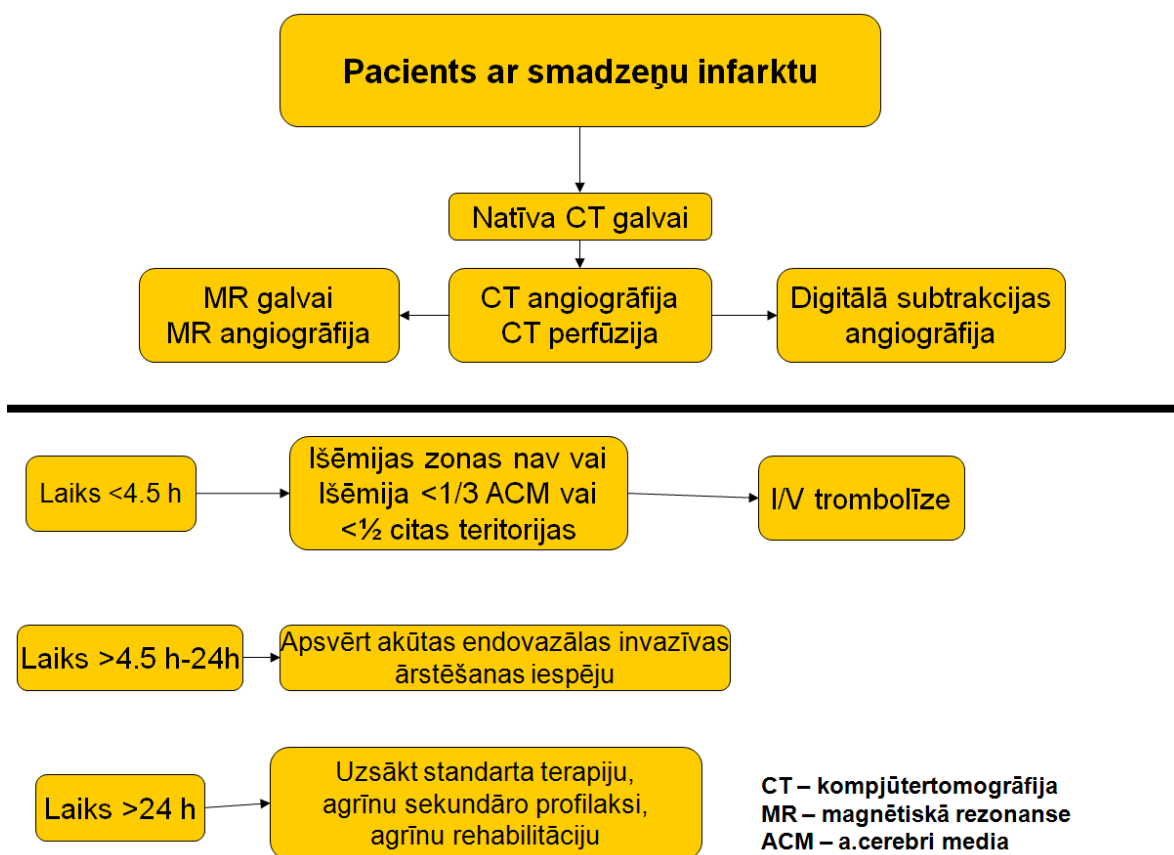
Samaga	Netraucēta	0	0
	Kavēts	1	1
	Miegains	2	2
	Koma	3	3
Orientācija:			
Atbilde uz jautājumiem	2 atbild pareizi	0	0
	1 atbild pareizi	1	1
	Nepareizi	2	2
Komandu izpilde	2 izpilda pareizi	0	0
	1 izpilda pareizi	1	1
	Nepareizi	2	2
Acu ābolu kustības	Normālas	0	0
	Daļēja skata parēze	1	1
	Totāla skata parēze	2	2
Redzes lauki	Netraucēti	0	0
	Daļēja hemianopsija	1	1
	Abpusēja hemianopsija	2	2
	Bilaterāla hemianopsija ar kortikālu akulmu	3	3
Sejas motorika	Netraucēta	0	0
	Minimāla parēze	1	1
	Daļēja parēze	2	2
	Pilnīga vienpusēja vai abpusēja parēze	3	3

Parēze Nav - notur Viegla - lēni Vidēja - nespēj Dzīļa - nokrīt Plečija	Roka		Kāja	
	Lb.	Kr.	Lb.	Kr.
	0	0	0	0
	1	1	1	1
	2	2	2	2
	3	3	3	3
	4	4	4	4
Ataksija locekļos	Nav Augš. vai apakš. loc. Abos locekļos		0 1 2	0 1 2
Jušanas traucējumi	Netraucēta Daļējs zudums Dzīšs zudums		0 1 2	0 1 2
Valoda	Netraucēta Viegla- vidējā pak. Izteikta afāzija Nerunā		0 1 2 3	0 1 2 3
Dizartrija	Netraucēta Viegla - vidēja dizartrija Izteikta dizartrija		0 1 2	0 1 2
Anozognozija	Nav Daļēja Pilnīga		0 1 2	0 1 2
Balles kopā				

- 2) Modificētā Rankina skala:

Sākumā	0	1	2	3	4	5	6
Kontrole	0	1	2	3	4	5	6

2. attēls. Pacienta datu anketa – Klīniskā daļa



3. attēls. Izmeklēšanas algoritms akūta insulta pacientiem