



# Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN  
"SCIENZE BIOMEDICHE"

CICLO XXVIII

COORDINATORE Prof. Silvano Capitani

**Affidabilità delle mappe TC perfusionali nel definire  
il core infartuale e la penombra ischemica in pazienti  
con ictus ischemico acuto**

Settore Scientifico Disciplinare: MED/26

**Dottorando**

Dott. Carmine Tamborino

**Tutore**

Prof. Enrico Granieri

Anni 2013/2015

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>pag. 4</b>
-DEFINIZIONE DI ICTUS ISCHEMICO	pag. 4
-EPIDEMIOLOGIA	pag. 4
-EZIOLOGIA	pag. 5
-QUADRI CLINICI	pag. 6
-DIAGNOSI	pag. 10
-TERAPIA DELL'ICTUS ISCHEMICO IN FASE ACUTA	pag. 14
-Terapia trombolitica endovenosa	pag. 14
-Trattamenti endovascolari	pag. 14
-FISIOPATOLOGIA DELL'ICTUS ISCHEMICO	pag. 17
-Anatomia del sistema vascolare cerebrale	pag. 17
-Regolazione della circolazione cerebrale	pag. 18
-Risposte della circolazione cerebrale all'ischemia	pag. 22
-Soglie critiche di flusso	pag. 23
-Core, Penombra e Oligoemia	pag. 24
-SCOPO DELLE TERAPIE DI RIPERFUSIONE E FINESTRA TERAPEUTICA: IL PROBLEMA DELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI ED IL RUOLO DELLE NEUROIMMAGINI	pag. 27
-PROTOCOLLO TC MULTIMODALE	pag. 29
-TC STANDARD (NCCT)	pag. 29
-ANGIO-TC (CTA)	pag. 32
-TC CEREBRALE PERFUSIONALE (CTP)	pag. 35
-CTP: premesse teoriche	pag. 35
-Limitazioni e controversie	pag. 45
<b>2. PRESUPPOSTI E OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	<b>pag. 48</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b>	<b>pag. 51</b>
-PAZIENTI	pag. 51
-PROTOCOLLO TC, ANALISI DELLE IMMAGINI E VALUTAZIONE RADIOLOGICA	pag. 53
-TC standard senza m.d.c.	pag. 53
-Angio-TC (CTA)	pag. 53
-TC perfusionale (CTP)	pag. 55
-ANALISI STATISTICA	pag. 59

**4. RISULTATI** ..... pag. 60

-VALORI ASSOLUTI DEI PARAMETRI CTP (CBF, CBV ed MTT) DI LESIONE TOTALE, CORE INFARTUALE E PENOMBRA ISCHEMICA DEI PAZIENTI CONSIDERATI COMPLESSIVAMENTE ..... pag. 61

-VALORI ASSOLUTI DEI PARAMETRI CTP (CBF, CBV ed MTT) DI LESIONE TOTALE, CORE INFARTUALE E PENOMBRA ISCHEMICA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE A: CARICO TROMBOTICO (CBS) ED ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC) ..... pag. 62

-VALORI ASSOLUTI DEI PARAMETRI CTP (CBF, CBV ed MTT) DI LESIONE TOTALE, CORE INFARTUALE E PENOMBRA ISCHEMICA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE A: STATO DI RICANALIZZAZIONE ED OUTCOME (MRS) ..... pag. 64

-ANALISI VOLUMETRICA DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE A CARICO TROMBOTICO (CBS) ED ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC) ..... pag. 67

-ANALISI VOLUMETRICA DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE ALLO STATO DI RICANALIZZAZIONE E DI RIPERFUSIONE ..... pag. 67

-ANALISI VOLUMETRICA DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE ALL'OUTCOME CLINICO ..... pag. 69

-CORRELAZIONE DEI VOLUMI DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA CON IL CARICO TROMBOTICO (CBS) E L'ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC) NEI PAZIENTI CONSIDERATI COMPLESSIVAMENTE ..... pag. 70

-CORRELAZIONE DEI VOLUMI DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA CON IL VOLUME DELL'INFARTO FINALE E L'OUTCOME CLINICO (mRS) NEI PAZIENTI CONSIDERATI COMPLESSIVAMENTE ..... pag. 72

-CORRELAZIONE DEI VOLUMI DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA CON IL CARICO TROMBOTICO (CBS), L'ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC) E CON IL VOLUME DELL'INFARTO FINALE E L'OUTCOME (MRS) NEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE ALLO STATO DI RICANALIZZAZIONE E DI RIPERFUSIONE ..... pag. 74

**5. DISCUSSIONE** ..... pag. 76

**BIBLIOGRAFIA** ..... pag. 82

## **1. INTRODUZIONE**

### **DEFINIZIONE DI ICTUS ISCHEMICO**

Con il termine ictus (stroke) ischemico si intende l'insorgenza acuta di un deficit neurologico (focale o globale) causato dall'occlusione di una o più arterie che forniscono apporto ematico all'encefalo, con riduzione del flusso ematico cerebrale (Cerebral blood flow = CBF) nell'area di pertinenza e conseguente infarto tissutale (Powers et al, 2008).

### **EPIDEMIOLOGIA**

L'ictus ischemico rappresenta l'80% di tutti gli eventi cerebrovascolari acuti; le emorragie intraparenchimali rappresentano il 15-20% dei casi, mentre le emorragie subaracnoidee rivestono una quota inferiore al 3%. Le forme trombotiche riguardanti il circolo venoso sono relativamente rare (Moulin et al, 1997).

L'ictus è responsabile del 10-12% dei decessi (circa 6 milioni) per anno, rappresentando la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza causa di morte nei Paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari ed oncologiche (Sarti et al, 2000; Warlow et al, 2003).

Rappresenta inoltre la principale causa di disabilità nei paesi occidentali e la seconda causa di demenza dopo la malattia di Alzheimer, comportando elevati costi socio-assistenziali (circa 40 miliardi di euro/anno) (Desmond et al, 2002).

A distanza di 6 mesi dall'ictus, solo il 10% dei pazienti ritornano ad una condizione quo ante, il 20% vive in casa ma non è più indipendente, il 29% vive in strutture sanitarie ed il 41% è deceduto (Hankey et al 1999).

Prevalenza ed incidenza dell'ictus cerebrale variano nei diversi studi in relazione a differenti parametri (definizione di ictus, struttura etnica e sociale della popolazione di riferimento, distribuzione per età e sesso, prevalenza dei vari fattori di rischio e causali, mortalità, livello assistenziale).

Complessivamente, la prevalenza varia tra 4,61 e 7,33 per 100 abitanti (negli individui sopra i 65 anni) aumentando con l'aumentare dell'età (Di Carlo et al, 2003).

L'incidenza mondiale è invece pari a circa 15 milioni di casi. Di questi, 5 milioni muoiono ed in altri 5 milioni residua una disabilità permanente. Anche per quanto riguarda l'incidenza di ictus, si rileva una diretta correlazione con l'aumentare dell'età (Marini et al, 2004). Infatti, circa il 75% degli ictus colpisce l'età geriatrica (soprattutto pazienti al di sopra degli 85 anni).

## **EZIOLOGIA**

Le cause più comuni di ictus ischemico sono rappresentate da:

- aterosclerosi dei vasi epiaortici o dell'arco aortico, che può complicarsi con tromboembolia (embolia artero-arteriosa);
- patologia delle piccole arterie penetranti nel parenchima cerebrale (lipoalinosi e necrosi fibrinoide), la cui occlusione comporta infarti lacunari;
- cardioembolia o embolia paradossa tramite forame ovale pervio.

Esistono inoltre, ictus ad eziologia mista, cui concorrono due o più degli eventi suddetti. La diagnosi eziologica di ictus è probabilistica e, se nel singolo paziente sono presenti due condizioni con associazione all'ictus ugualmente forte, vi possono essere due diagnosi ugualmente probabili.

Altre cause (Bogousslavsky et al, 2001; Cerrato et al, 2004), più rare, di ictus ischemico (da considerare soprattutto nei casi di pazienti con ictus criptogenetico o di età inferiore ai 45 anni) sono costituite da:

# patologie non arteriosclerotiche dei vasi (es. traumi e dissecazioni dei vasi epiaortici, displasia fibromuscolare, sdr. Moya-moya, malattie del collagene, vasculiti primitive e secondarie, CADASIL, ecc.)

# patologie metaboliche (es. omocistinuria, MELAS e malattia di Fabry) e malattie ematologiche (coagulopatie congenite o acquisite)

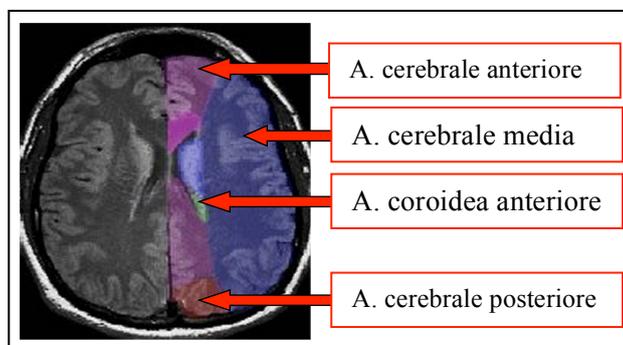
# spasmo cerebrale (ictus emicranico, vasospasmo da ESA, abuso di droghe e sostanze simpaticomimetiche)

# meccanismi emodinamici con insufficienza del circolo nei territori di "confine" (infarti "degli ultimi prati").

Qualora non si riesca ad individuare una causa specifica o l'associazione con fattori di rischio noti si parla di ictus criptogenetico (10-15% di tutti gli ictus ischemici).

## QUADRI CLINICI

Le manifestazioni cliniche dell'ictus ischemico dipendono strettamente dal territorio vascolare occluso (Fig. 1).



*Figura 1: territori di vascolarizzazione cerebrale.*

La classificazione di Bamford et al (1991), nota come Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) Classification, suddivide gli ictus in base alla sede ed alle sindromi cliniche che da questa derivano (Fig. 2).

### # LACS (Lacunar Anterior Circulation Syndrome)

È l'infarto lacunare, legato a occlusione (per lipoalinosi o arteriolosclerosi) di arterie perforanti a livello di capsula interna corona radiata, centro semiovale, talamo, tronco encefalico.

Sono descritte diverse sindromi lacunari:

- emiparesi motoria pura (facio-brachio-crurale, facio-brachiale o brachio-crurale);
- emisindrome sensitiva pura;
- emisindrome sensori-motoria;
- emiparesi atassica, sindrome atassia omolaterale-paresi crurale, sindrome disartria con mano impacciata.

### # TACS (Total Anterior Circulation Syndrome)

L'occlusione (embolica o per estensione diretta di un trombo formatosi nel tratto distale della carotide interna) coinvolge il segmento prossimale dell'arteria cerebrale media (tratto M1) con conseguente ischemia di strutture corticali e sottocorticali (braccio posteriore della capsula interna, nucleo lenticolare, caudato). Il termine TACS non distingue gli infarti con coinvolgimento anche del territorio vascolare dell'arteria

cerebrale anteriore, da quelli con coinvolgimento esclusivo della cerebrale media prima della sua biforcazione.

La presentazione clinica comprende:

- emiplegia controlaterale;
- emianopsia controlaterale;
- deficit di una funzione corticale superiore (ad esempio afasia, disordini visuospatiali, ecc...);

Può essere associata amaurosis fugax omolaterale se la TACS deriva da occlusione carotidea con ipoperfusione dell'arteria oftalmica.

#### # PACS (Partial Anterior Circulation Syndrome)

L'occlusione, generalmente embolica, coinvolge il ramo superiore o inferiore della cerebrale media ed è quindi distale alla biforcazione. Sono considerati PACS anche gli infarti isolati nel territorio della cerebrale anteriore (rari) e gli infarti striato-capsulari, generalmente dovuti a un trombo della cerebrale media che occlude l'origine di alcune arterie lenticolostriate, mentre la perfusione corticale è garantita da collaterali leptomeningee.

Per la diagnosi sono necessari due dei seguenti tre criteri:

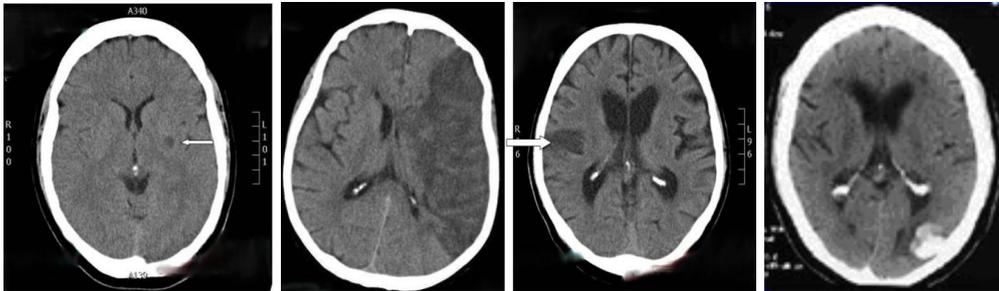
- deficit sensitivo/motorio;
- emianopsia;
- nuova compromissione di una funzione corticale superiore (oppure di una funzione corticale superiore isolata, o la comparsa un deficit sensitivo-motorio puro meno esteso di una sindrome lacunare come ad esempio la monoparesi).

#### # POCS (Partial Posterior Circulation Syndrome)

Un'occlusione parziale (più di frequente per trombosi in situ piuttosto che per embolizzazione) (Madden et al, 1995) della circolazione vertebro-basilare determina interessamento di tronco encefalico, cervelletto, talamo o lobo occipitale con uno o più dei seguenti reperti:

- paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale;
- deficit motorio e/o sensitivo bilaterale;
- disturbo coniugato di sguardo (orizzontale o verticale);

- disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterali (come nell'emiparesi atassica);
- emianopsia isolata o cecità corticale.



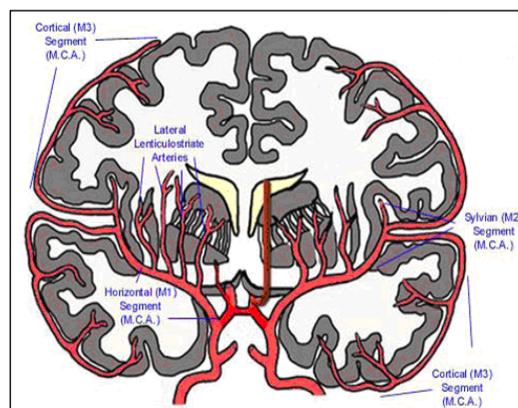
**Figura 2:** Immagini TC per la diagnosi topografica della lesione, secondo la classificazione di Bamford. Da destra a sinistra: LACS, TACS, PACS, POCS.

Esistono poi i cosiddetti “infarti di confine”, le cui manifestazioni sono ascrivibili al coinvolgimento di due territori vascolari vicini (frontale, occipito-parietale o del centro semiovale), per meccanismo emodinamico; il quadro clinico è simile a quello conseguente all’interessamento dei singoli vasi.

**Il 70% di tutti gli infarti cerebrali è secondario ad occlusione dell’arteria cerebrale media (ACM) (Fig. 3).**

L’arteria cerebrale media dà origine a rami perforanti (arterie lenticolostriate laterali e mediali) che vascolarizzano strutture profonde quali: braccio posteriore della capsula interna, nucleo lenticolare e caudato; poi si biforca in due grossi tronchi arteriosi, da cui si dipartono i diversi rami che vascolarizzano la maggior parte della superficie laterale degli emisferi cerebrali.

Gli infarti nel territorio dell’ACM coinvolgono nel 33% dei casi il circolo profondo, nel 10% sia il circolo superficiale che profondo e nel 50% dei casi soltanto le strutture corticali.



**Figura 3:** arteria cerebrale media (piano coronale).

Globalmente considerati, gli ictus nel territorio dell'ACM si presentano con un quadro clinico caratterizzato da:

- emiplegia controlaterale;
- emi-ipoestesia;
- emianopsia laterale omonima controlaterale (spesso quadrantanopsia superiore o inferiore omonima per interessamento rispettivamente delle radiazioni ottiche del lobo temporale o parietale);
- deviazione coniugata capo/occhi dal lato opposto all'emiplegia
- afasia motoria, sensoriale o globale per lesioni dell'emisfero dominante;
- aprassia per lesioni dell'emisfero dominante;
- emineglect, emisomatoagnosia, anosognosia se la lesione è localizzata nell'emisfero non dominante;
- stato di coma nelle 24-48 ore successive all'onset della sintomatologia per erniazione uncale o diencefalica (ernia transtentoriale discendente laterale o centrale) con sindrome da deterioramento rostro-caudale e compressione del tronco encefalico, dovuta all'ipertensione endocranica conseguente all'instaurarsi dell'edema cerebrale.

## DIAGNOSI

La diagnosi di ictus ischemico è sostanzialmente clinica, basata sul riconoscimento dei sintomi e dei segni neurologici focali, legati all'interessamento di un particolare territorio vascolare cerebrale.

L'esordio della sintomatologia è in genere acuto, con stabilizzazione precoce del quadro clinico (63% dei casi), deterioramento progressivo (più frequente se si ha interessamento del circolo vertebro-basilare per il rapido instaurarsi di ipertensione endocranica nella fossa cranica posteriore; 30% dei casi) o fluttuazione della sintomatologia nelle prime ore dall'esordio (6% circa dei casi) (Ay et al, 2005).

Una stima della gravità dell'ictus si può ottenere con la somministrazione della National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Brott et al, 1989) e, se necessario, della Glasgow Coma Scale (GCS) (Fig. 4) per la valutazione dello stato di coscienza. Nel paziente in coma (GCS minore di 8) si valutano anche dimensioni, simmetria e reattività delle pupille ed i riflessi corneale ed oculocefalico, indicatori di funzionalità del tronco cerebrale.

Glasgow Coma Scale		
BEHAVIOR	RESPONSE	SCORE
Eye opening response	Spontaneously	4
	To speech	3
	To pain	2
	No response	1
Best verbal response	Oriented to time, place, and person	5
	Confused	4
	Inappropriate words	3
	Incomprehensible sounds	2
	No response	1
Best motor response	Obeys commands	6
	Moves to localized pain	5
	Flexion withdrawal from pain	4
	Abnormal flexion (decorticate)	3
	Abnormal extension (decerebrate)	2
	No response	1
Total score:	<i>Best response</i>	15
	<i>Comatose client</i>	8 or less
	<i>Totally unresponsive</i>	3

*Figura 4: Glasgow Coma Scale.*

La NIHSS (Fig. 5) è una scala di valutazione che fornisce una misurazione quantitativa standardizzata del danno neurologico provocato dall'ictus ed ha una buona correlazione con il volume dell'infarto cerebrale oltreché con l'outcome del paziente a 3 mesi.

CATEGORIA	DESCRIZIONE	SCORE
1a) Livello di coscienza	Vigile Soporoso Stuporoso Coma	0 1 2 3
1b) Orientamento (chiedere mese, età...)	2 risposte esatte 1 risposta esatta 0 risposte esatte	0 1 2
1c) Ordini semplici (apri-chiudi occhi: apri-chiudi pugno)	Esegue entrambi Esegue uno dei due Non esegue	0 1 2
2) Sguardo orizzontale	Normale Parzialmente deviato Deviazione forzata	0 1 2
3) Campo visivo (Il campo visivo, quadranti superiori ed inferiori, viene valutato per confronto o con la tecnica della minaccia visiva, a seconda della situazione. In presenza di cecità mono-oculare si valuta il campo visivo dell'occhio sano)	Normale Emianopsia parziale Emianopsia completa Cecità bilaterale	0 1 2 3
4) Paralisi facciale (Va chiesto al paziente di mostrare i denti, alzare le sopracciglia e chiudere gli occhi. Le richieste possono essere mimate. In caso di afasia o scarsa collaborazione, va valutata la simmetria dei movimenti del volto in risposta agli stimoli dolorosi.)	Assente Minore Parziale Completa	0 1 2 3
5a) Motilità arto superiore sx (Sollevare a 90° con paziente seduto e a 45° con paziente supino: valutare direzione e movimento)	Normale Slivellamento Deficit contro gravità Deficit a gravità eliminata Nessun movimento Amputazione-anchilosi	0 1 2 3 4 N.V.
5b) Motilità arto superiore dx	Normale Slivellamento Deficit contro gravità Deficit a gravità eliminata Nessun movimento Amputazione-anchilosi	0 1 2 3 4 N.V.
6a) Motilità arto inferiore sx (sollevare a 30° con paziente supino)	Normale Slivellamento Deficit contro gravità Deficit a gravità eliminata Nessun movimento Amputazione-anchilosi	0 1 2 3 4 N.V.
6b) Motilità arto inferiore dx	Normale Slivellamento Deficit contro gravità Deficit a gravità eliminata Nessun movimento Amputazione-anchilosi	0 1 2 3 4 N.V.
7) Atassia degli arti (prova indice-naso e calcagno-ginocchio)	Assente Presente a un arto Presente ai due arti	0 1 2
8) Sensibilità (valutare la risposta del paziente alla puntura di spillino su tutte le sezioni corporee: braccia, gambe, tronco, viso)	Normale Perdita parziale (ipoestesia lieve o moderata) Perdita severa (ipoestesia grave)	0 1 2
9) Linguaggio (descrivere ciò che accade nella vignetta, denominare gli oggetti illustrati)	Normale Afasia da lieve a moderata Afasia severa Afasia totale (muto)	0 1 2 3
10) Disartria (valutare l'eloquio chiedendo di leggere o ripetere le parole dell'elenco allegato)	Assente Disartria da lieve a moderata Disartria grave (eloquio incomprensibile o mutismo) Non valutabile	0 1 2 N.V.
11) Inattenzione (può essere identificata mediante i test precedenti)	Assente In una sola modalità sensoriale (visiva, uditiva, tattile, spaziale, corporea) Grave o in più modalità sensoriali	0 1 2

**Figura 5:** National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (N.V. = Non Valutabile).

Può essere inoltre un utile strumento per il monitoraggio dell'andamento clinico del paziente nel tempo.

Comprende 15 items, cui vengono assegnati 3 o 4 punti. Il punteggio totale (da 0 a 42 punti) è suddiviso in 5 aree principali:

- livello di coscienza;
- percezione visiva;
- funzione motoria;
- sensibilità;
- funzioni cerebellari.

Quando il punteggio è  $\geq 16$  la probabilità di morte o disabilità severa è alta. Quando il punteggio è  $\leq 6$  si ha invece di solito un buon recupero clinico-funzionale. Uno dei limiti della NIHSS è la mancata valutazione di un'eventuale disfagia, insorta in seguito all'ictus in un paziente senza alterazioni dello stato di coscienza.

Per la valutazione degli esiti in termini di autonomia nelle attività della vita quotidiana e disabilità residua si utilizzano invece di solito la scala di Barthel e quella di Rankin (Rankin et al, 1957).

In particolare, la Scala di Rankin modificata (mRS) (scala di 6 punti, da 0 a 5) (Fig. 6), oltre che per la valutazione degli esiti, può essere utilizzata per stimare la gravità dell'ictus in fase acuta, se confrontata con l'autonomia pregressa del paziente ricavata dalla ricostruzione anamnestica.

SCORE	DESCRIPTION
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

*Figura 6: Modified Rankin Scale (mRS).*

La clinica, tuttavia, non potrà mai consentire una diagnosi differenziale di certezza tra ictus ischemico e ictus emorragico (Argentino et al, 1996).

Per distinguere l'infarto dall'emorragia cerebrale è fondamentale eseguire scansioni mediante tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo senza mezzo di contrasto.

### Diagnosi eziologica

Dopo la diagnosi di stroke ischemico e la sua localizzazione topografica, si procede alla definizione di una diagnosi eziopatogenetica, che richiede l'esecuzione di un attento esame obiettivo generale nonché, sulla base del sospetto clinico, di diversi esami strumentali, tra cui: eco-Doppler TSA, eco-Doppler transcranico, angio-TC, angio-RM, angiografia, ecocardiografia transtoracica o transesofagea, ecc.

## TERAPIA DELL'ICTUS ISCHEMICO IN FASE ACUTA

La terapia dell'ictus ischemico prevede un trattamento della fase acuta ed interventi di prevenzione primaria e secondaria (Donnan et al, 2008; Toni et al, 2015).

In acuto si distinguono:

- terapie specifiche (trombolisi endovenosa e trattamenti endovascolari), volte a ristabilire il flusso ematico (ricanalizzare) nel vaso occluso e riperfondere il tessuto ischemico, con conseguente drastico miglioramento dei sintomi neurologici e della prognosi
- provvedimenti di ordine generale (supporto delle funzioni vitali e trattamento delle complicanze eventualmente insorte).

### Terapia trombolitica endovenosa

La terapia endovenosa, attraverso la lisi del trombo occludente, mediante attivazione della fibrinolisi, rende possibile la ricanalizzazione del vaso occluso, la riperfusione (Soares et al, 2010) e il recupero funzionale del tessuto non ancora necrotico.

Attualmente rappresenta il gold standard nel trattamento dell'ictus ischemico acuto del circolo anteriore entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi.

La trombolisi endovenosa è tuttavia considerata meno efficace nel ricanalizzare grandi coaguli occlusivi, come quelli della porzione terminale dell'arteria carotide interna (ICA) o del tratto M1 dell'arteria cerebrale media (MCA) (Demchuk et al, 2001) con tassi di ricanalizzazione rispettivamente del 10% e del 30% circa.

Nonostante i bassi tassi di ricanalizzazione delle occlusioni prossimali, il miglioramento dell'outcome, secondario al trattamento trombolitico endovenoso negli ictus maggiori, deriva presumibilmente dalla ricanalizzazione di piccoli rami più distali (Sanelli et al, 2014).

### Trattamenti endovascolari

I trattamenti endovascolari comprendono:

# terapia trombolitica intra-arteriosa

# tromboaspirazione

# trombectomia

La trombolisi intra-arteriosa può essere utilizzata in Centri qualificati per il trattamento dell'ictus acuto maggiore dovuto ad occlusione dell'MCA entro le 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti che non possano avvalersi del trattamento endovenoso con r-tPA (attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante); tuttavia recenti studi hanno dimostrato come la trombolisi intra-arteriosa di tipo farmacologico non offra vantaggi rispetto alla trombolisi endovenosa (IVT) (Ciccone et al, 2013).

L'FDA ha inoltre approvato diversi dispositivi meccanici per la rimozione dei trombi intracranici in pazienti adeguatamente selezionati.

Sebbene considerati appropriati per il trattamento di emergenza dell'ictus ischemico, l'effetto sull'outcome dell'utilizzo di tali dispositivi non è stato ancora ben definito (Sanelli et al, 2014).

Tuttavia, dalla pubblicazione nel 2013 delle "Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke" dell'American Heart Association/American Stroke Associationin (AHA/ASA) si sono rese disponibili nuove e significative evidenze, sull'efficacia clinica dei trattamenti endovascolari nell'ictus ischemico acuto (Power et al, 2015).

Queste nuove evidenze derivano essenzialmente dall'analisi dei risultati dei principali trial clinici randomizzati sul trattamento endovascolare, tra cui: SYNTHESIS EXPANSION (Intra-arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke), IMS-III (Interventional Management of Stroke Trial III), MR RESCUE (Magnetic Resonance and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy), MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke), ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times), SWIFT PRIME (Solitaire FR with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke), EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits–Intra-Arterial) e REVASCAT (Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 Hours).

I risultati ottenuti (soprattutto nei 5 trials più recenti) supportano raccomandazioni di Classe I/Livello di Evidenza A relativamente alla possibilità di un approccio endovascolare con "stent retriever" (dispositivo di cattura e recupero del trombo) ma solo per un gruppo di pazienti adeguatamente selezionati (vedi punto "2")

delle Raccomandazioni, sezione Interventi Endovascolari, del “Focused Update on Acute Ischemic Stroke and Endovascular Treatment”, AHA/ASA 2015) (Fig. 7).

Recommendations / Endovascular Interventions			
		Class	Level
1.	Patients eligible for intravenous r-tPA should receive intravenous r-tPA even if endovascular treatments are being considered.	I	A
2.	<b>Patients should receive endovascular therapy with a stent retriever if they meet all the following criteria:</b> <b>a. Pre-stroke mRS score 0 to 1,</b> <b>b. Acute ischemic stroke receiving intravenous r-tPA within 4.5 hours of onset according to guidelines</b> <b>c. Causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1),</b> <b>d. Age ≥ 18 years,</b> <b>e. NIHSS score of ≥ 6,</b> <b>f. ASPECTS of ≥ 6</b> <b>g. Treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset.</b>	I	A
3.	As with intravenous r-tPA, reduced time from symptom onset to reperfusion with endovascular therapies is highly associated with better clinical outcomes. To ensure benefit, reperfusion to TICI grade 2b/3 should be achieved as early as possible and within 6 hours of stroke onset.	I	B-R
4.	When treatment is initiated beyond 6 hours from symptom onset, the effectiveness of endovascular therapy is uncertain for patients with acute ischemic stroke who have causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1)	IIb	C
5.	In carefully selected patients with anterior circulation occlusion who have contraindications to intravenous r-tPA, endovascular therapy with stent retrievers completed within 6 hours of stroke onset is reasonable	IIa	C
6.	Although the benefits are uncertain, the use of endovascular therapy with stent retrievers may be reasonable for carefully selected patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated within 6 hours of symptom onset and who have causative occlusion of the M2 or M3 portion of the MCAs, anterior cerebral arteries, vertebral arteries, basilar artery, or posterior cerebral arteries	IIb	C
7.	Endovascular therapy with stent retrievers may be reasonable for some patients <18 years of age with acute ischemic stroke who have demonstrated large-vessel occlusion in whom treatment can be initiated (groin puncture) within 6 hours of symptom onset, but the benefits are not established in this age group	IIb	C
8.	Although its benefits are uncertain, the use of endovascular therapy with stent retrievers may be reasonable for patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated within 6 hours of symptom onset and who have prestroke mRS score >1, ASPECTS <6, or NIHSS score <6 and causative occlusion of the ICA or proximal MCA (M1)	Iib	B-R
9.	Observing patients after intravenous r-tPA to assess for clinical response before pursuing endovascular therapy is not required to achieve beneficial outcomes and is not recommended.	III	B-R
10.	Use of stent retrievers is indicated in preference to the MERCI device. The use of mechanical thrombectomy devices other than stent retrievers may be reasonable in some circumstances (Class IIb, Level B-NR).	I	A
11.	The use of a proximal balloon guide catheter or a large-bore distal-access catheter rather than a cervical guide catheter alone in conjunction with stent retrievers may be beneficial	IIa	C
12.	The technical goal of the thrombectomy procedure should be a TICI grade 2b/3 angiographic result to maximize the probability of a good functional clinical outcome. Use of salvage technical adjuncts, including intra-arterial fibrinolysis, may be reasonable to achieve these angiographic results if completed within 6 hours of symptom onset (Class IIb; Level of Evidence B-R).	I	A
13.	Angioplasty and stenting of proximal cervical atherosclerotic stenosis or complete occlusion at the time of thrombectomy may be considered, but the usefulness is unknown	IIb	C
14.	Initial treatment with intrarterial fibrinolysis is beneficial for carefully selected patients with major ischemic strokes of <6 hours' duration caused by occlusions of the MCA However, these data are derived from clinical trials that no longer reflect current practice, including the use of fibrinolytic drugs that are not available. A clinically beneficial dose of intrarterial r-tPA is not established, and r-tPA does not have US Food and Drug Administration approval for intra-arterial use. As a consequence, endovascular therapy with stent retrievers is recommended over intrarterial brinolysis as first-line therapy (Class I; Level of Evidence E).	I	B-R
15.	Intra-arterial fibrinolysis initiated within 6 hours of stroke onset in carefully selected patients who have contraindications to the use of intravenous r-tPA might be considered, but the consequences are unknown	IIb	C
16.	It might be reasonable to favor conscious sedation over general anesthesia during endovascular therapy for acute ischemic stroke. However, the ultimate selection of anesthetic technique during endovascular therapy for acute ischemic stroke should be individualized on the basis of patient risk factors, tolerance of the procedure, and other clinical characteristics. Randomized trial data are needed	IIb	C

**Figura 7:** Mod. da: “2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association”. William J. Powers et al. *Stroke*. 2015;46:3020-3035.

## **FISIOPATOLOGIA DELL'ICTUS ISCHEMICO**

L'evoluzione del sistema vascolare cerebrale ha permesso lo sviluppo di numerose strategie per far fronte alle elevate richieste metaboliche del tessuto nervoso e prevenire le devastanti conseguenze derivate dall'ischemia.

A differenza di altri organi, il cervello è incapace di immagazzinare energia e, per garantire la propria integrità strutturale e funzionale, richiede pertanto un costante apporto di sangue ossigenato contenente adeguati livelli di glucosio, substrato quasi esclusivo del suo metabolismo energetico.

Nonostante le sue dimensioni rappresentino solo circa il 2%, il fabbisogno di ossigeno di un cervello umano adulto ammonta a circa il 20% di quello dell'intero organismo, raggiungendo valori del 50% durante la prima decade di vita.

Questa elevata domanda metabolica è altresì proporzionale alla quota di gittata cardiaca totale diretta verso il cervello; il CBF a riposo rappresenta infatti circa il 15-20% dell'output cardiaco con valori assoluti pari a circa 800 ml/min.

Il meccanismo che garantisce la perfusione cerebrale è un complesso sistema ad alto flusso, bassa pressione e con elevato rapporto tra flusso diastolico (che, in condizioni normali, appare relativamente conservato) e flusso sistolico; tali proprietà sono rese possibili dall'interazione tra architettura anatomica dell'albero vascolare e meccanismi di risposta funzionale, ivi compresi i processi di autoregolazione del flusso ematico cerebrale (Markus, 2004).

### **Anatomia del sistema vascolare cerebrale**

**L'elemento anatomico peculiare dell'apparato circolatorio cerebrale è rappresentato dal complesso e ben sviluppato *sistema di circolazione collaterale* che svolge un importante ruolo protettivo.**

Di cruciale importanza è la comunicazione tra le arterie cerebrali della base a livello del poligono di Willis. Varianti anatomiche di tale circuito sono determinanti nel condizionare l'effetto sul parenchima cerebrale di una eventuale occlusione carotidea.

Altri circoli collaterali sono rappresentati dalle anastomosi che i vasi intracerebrali stabiliscono con i rami dell'arteria carotide esterna e con i vasi *leptomeningei* a livello della superficie cerebrale.

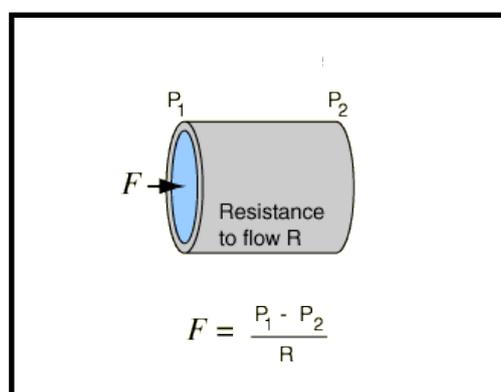
Nonostante queste possibilità di approvvigionamento collaterale, esistono tuttavia regioni cerebrali particolarmente vulnerabili ad una riduzione della pressione di perfusione.

Tali aree sono rappresentate principalmente dai territori di irrorazione al confine tra Arteria Cerebrale Anteriore (ACA) e Arteria Cerebrale Media (ACM) e tra ACM e Arteria Cerebrale Posteriore (ACP), compresa una zona più interna localizzata a livello della corona radiata e del centro semiovale.

Altro territorio particolarmente suscettibile all'ischemia è quello corrispondente alla sostanza bianca e ai nuclei grigi sottocorticali vascolarizzato dalle arterie perforanti (o penetranti) dell'ACM anch'esse arterie di tipo terminale.

### **Regolazione della circolazione cerebrale**

In condizioni normali il CBF è determinato (Legge di Poiseuille) (Fig. 8) dal rapporto tra Pressione di Perfusione Cerebrale (CPP) e Resistenza Cerebrovascolare (CVR). La CPP dipende dalla differenza fra pressione arteriosa sistemica e pressione venosa, mentre la CVR è legata al diametro delle arterie intracraniche (che rappresentano i principali vasi di resistenza) ed alla viscosità ematica.

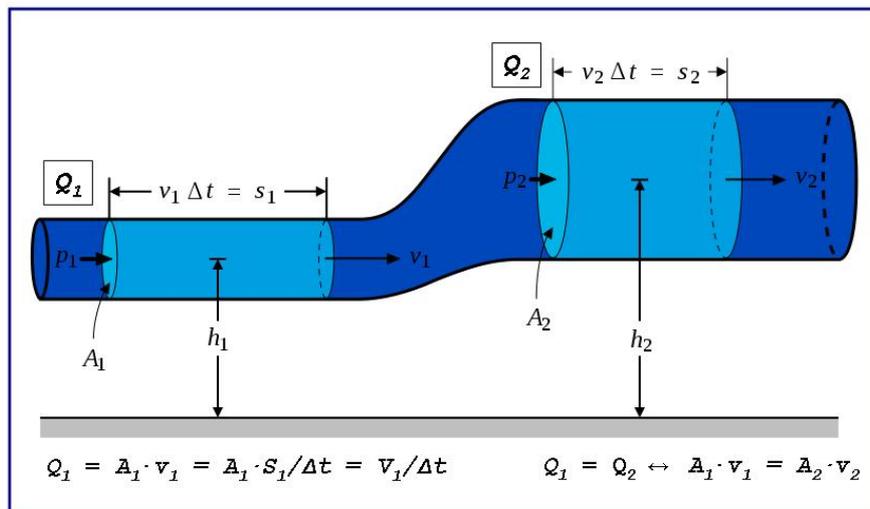


**Figura 8:** Legge di Poiseuille (schema)

( $F$ = flusso;  $P_1$ = pressione in ingresso e  $P_2$ = pressione in uscita, con  $P_1 > P_2$ ;  $R$ = resistenza).

Nelle condizioni in cui la CPP rimane costante, ogni modificazione del CBF sarà necessariamente il risultato di una variazione della VCR, a sua volta legata soprattutto alle variazioni del diametro delle piccole arterie intracraniche.

Sulla base della relazione esistente tra Volume Ematico Cerebrale (CBV) e CBF (Equazione della Portata) (Fig. 9), risulta evidente inoltre come, anche quest'ultimo, dipenda dal diametro vasale in maniera proporzionale ai meccanismi di vasodilatazione e vasocostrizione.



**Figura 9:** Equazione della Portata e legge di continuità. (o principio di conservazione della portata);  $Q$  = Portata (o Flusso);  $A$  = sezione;  $\Delta t$  = tempo;  $v$  = velocità  $V$  = volume

Altre variabili fisiologiche che influenzano il CBF includono:

- meccanismi di autoregolazione cerebrale
- variazioni nella concentrazione dei gas disciolti nel sangue arterioso
- consumo metabolico neuronale locale regionale

Un altro importante mediatore coinvolto nel controllo del CBF basale è rappresentato dall'Ossido Nitrico (NO) sintetizzato a partire dalla L-arginina da parte di un enzima, la NO-Sintetasi (NOS), di cui esistono tre isoforme, endoteliale (e NOS), neuronale (nNOS) e inducibile (iNOS).

L'NO di derivazione endoteliale, in particolare, rilasciato in maniera tonica, sembra giocare un ruolo cruciale nel mantenimento del diametro vasale e di conseguenza del CBF in condizioni di riposo. E' altresì importante nella prevenzione della trombosi attraverso l'inibizione dell'adesione, dell'attivazione e dell'aggregazione piastrinica e nella prevenzione dell'aterosclerosi attraverso l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce della tunica media della parete vasale.

Complessivamente, sembra esista un equilibrio funzionale tra gli effetti vasodilatatori dell'NO e quelli delle principali sostanze ad azione vasocostrittrice come Endotelina, Trombossano e Angiotensina II.

### Autoregolazione cerebrale

In condizioni normali, meccanismi di “autoregolazione cerebrale” garantiscono il mantenimento di un CBF relativamente costante a fronte di moderate variazioni della CPP, con un importante effetto protettivo sia nei confronti del danno ipossico secondario a bassi livelli pressori, sia rispetto all’insorgenza di edema cerebrale per un aumento eccessivo della pressione arteriosa.

I limiti superiori e inferiori di pressione in cui questo meccanismo di autoregolazione è efficace sono, nell’uomo adulto normoteso, approssimativamente collocati tra i 150 e i 60 mmHg.

Valori di CPP al di sotto di tale intervallo comportano una variazione passiva del CBF con conseguente ipoperfusione, cui si associa, quale rapido tentativo di compenso, un incremento del coefficiente di estrazione dell’ossigeno dal sangue. I sintomi clinici di questa disregolazione funzionale non saranno visibili sino a quando la riduzione in CPP non sia tale da superare l’aumento di estrazione di ossigeno nel tentativo di soddisfare la richiesta metabolica del tessuto cerebrale.

Di converso, un incremento pressorio al di sopra del limite superiore di autoregolazione, e quindi della capacità di sostenere la vasocostrizione da parte dei vasi di resistenza (arteriole precapillari), comporterà una progressiva dilatazione di questi ultimi con conseguente aumento passivo del CBF, danno dell’endotelio vascolare, distruzione della barriera emato-encefalica (BBB), stravasamento di proteine plasmatiche e comparsa di edema.

Tuttavia, i limiti all’interno dei quali sono efficaci i meccanismi di autoregolazione non sono fissi, ma variano a seguito di numerosi stimoli fisiologici o condizioni patologiche, come ad esempio l’attivazione del sistema nervoso ortosimpatico (responsabile di uno slittamento consensuale di questi limiti verso l’alto) o le condizioni di ipertensione cronica (in cui l’adattamento a regimi pressori costantemente elevati può produrre la comparsa di sintomi secondari ad ischemia per valori di pressione relativamente alti, o effetti negativi per una eccessiva riduzione della stessa).

L’autoregolazione cerebrale risulta infine alterata in numerose condizioni patologiche (inclusi traumi, ictus ischemico, emorragia sub-aracnoidea) rendendo il tessuto nervoso già danneggiato, molto più sensibile alle fluttuazioni della pressione di perfusione.

I principali meccanismi coinvolti nell'autoregolazione del CBF nell'uomo ipotizzano un ruolo di fattori neurogeni, miogeni e metabolici. Mentre diversi studi in vivo non hanno fornito robuste evidenze a sostegno dei primi due, maggiore rilevanza ha ottenuto l'ipotesi metabolica, secondo la quale, riduzioni del CBF stimolerebbero il rilascio di sostanze vasoattive con conseguente dilatazione dei vasi cerebrali di resistenza. Tra le sostanze candidate per questo ruolo risultano diversi fattori di origine endoteliale e tra questi l'NO (eNO).

### Gas ematici e CBF

Il CBF è molto sensibile alle modificazioni della concentrazione di CO<sub>2</sub> e quindi del pH ematico (secondo la relazione espressa nell'equazione di Henderson-Hasselbach) con un effetto sui vasi cerebrali sia di tipo diretto, sia di tipo indiretto, mediato dal rilascio pH-dipendente di fattori vasoattivi soprattutto Prostaglandine ed NO (nNO).

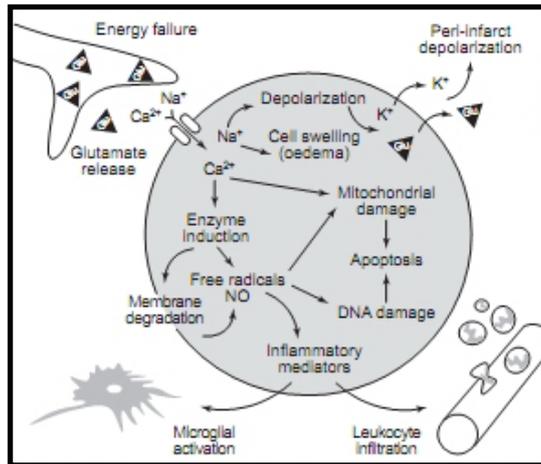
In presenza di stenosi vascolare però, la "riserva di perfusione" è minore e i vasi di resistenza sono già dilatati con conseguente riduzione della capacità da parte dell'ipercapnia di determinare un ulteriore aumento del CBF.

Anche la riduzione della pO<sub>2</sub> è responsabile di un aumento del CBF, mentre un suo incremento rispetto a valori normali produce un effetto meno marcato. Anche in questo caso il meccanismo di vasodilatazione è sia di tipo diretto sia mediato da fattori vasoattivi tra cui ioni idrogeno, ioni potassio e adenosina; è stato anche ipotizzato un meccanismo pH-dipendente legato alla produzione di lattato.

### Consumo metabolico neuronale locoregionale

Il flusso ematico è strettamente legato a modificazioni del metabolismo neuronale locoregionale. Numerosi studi hanno dimostrato come un incremento locale dell'attività neuronale determini accanto ad un maggior consumo di glucosio un incremento locale del CBF.

Nonostante i meccanismi responsabili di questo "accoppiamento metabolismo-flusso" non siano completamente noti, si ipotizza il concorso di diversi fattori tra cui il rilascio di potassio secondario alla depolarizzazione neuronale e di adenosina e ioni idrogeno, nel momento in cui si ha una discrepanza tra richiesta e disponibilità di O<sub>2</sub>. Anche in questo caso un ruolo di mediatore chiave potrebbe essere svolto dall'NO (soprattutto nNO) (Fig. 10).

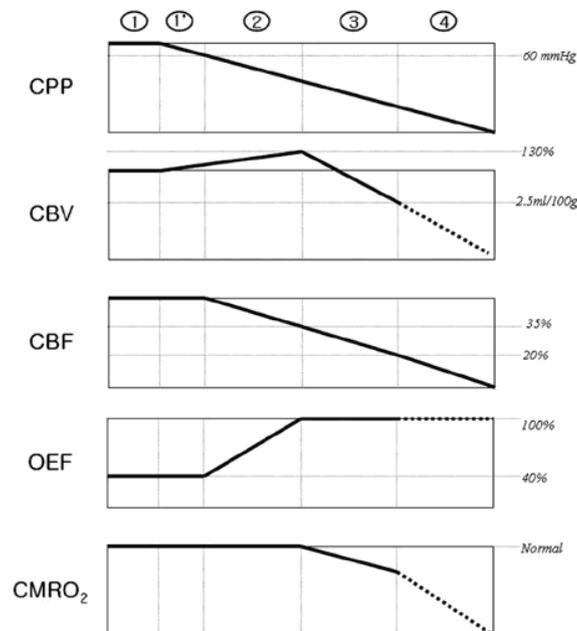


**Figura 10:** Patofisiologia del danno ischemico cerebrale focale (schema).

### Risposte della circolazione cerebrale all'ischemia

Una riduzione della CPP può essere legata ad un quadro di ipotensione arteriosa sistemica, alla stenosi di un'arteria extra- o intra-cranica o ad entrambe le condizioni.

Con la caduta della CPP, al fine di preservare il CBF, si ha una vasodilatazione delle arterie di resistenza intracraniche e un conseguente incremento del CBV (Fig. 11).



**Figura 11:** Modalità di compenso alla riduzione della CPP: aumento di CBV e OEF. Quando queste modalità di compenso non sono più realizzabili il CBF diminuisce fino a causare ischemia. (Area 1: situazione normale; area 1': autoregolazione; area 2: oligoemia; aree 3 e 4: ischemia).

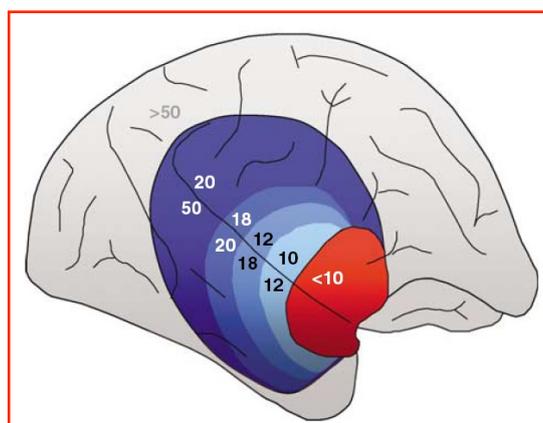
Una volta raggiunti i livelli massimali di vasodilatazione, ad una ulteriore diminuzione della CPP, corrisponde però una riduzione del CBF. Dato che in condizioni

normali la disponibilità di ossigeno eccede grandemente la domanda, l'attività metabolica del tessuto cerebrale è preservata da un incremento della frazione di estrazione di ossigeno (OEF) dal sangue. Solo nel momento in cui anche questa raggiunge livelli massimali il flusso diventa inadeguato a soddisfare le necessità metaboliche, il metabolismo cellulare risulta alterato e il tasso metabolico di ossigeno (CMR-O<sub>2</sub>) inizia a precipitare.

### Soglie critiche di flusso

In condizione di ischemia, da moderata a severa, l'autoregolazione cerebrale risulta quindi alterata e il CBF si modifica passivamente con la CPP. Studi sperimentali su animali e successivamente studi clinici sull'uomo, hanno permesso di evidenziare le soglie critiche di flusso alle quali risultano progressivamente alterate le diverse funzioni cerebrali (Muir et al, 2006) (Fig. 12).

E' stato osservato che, la riduzione del flusso a circa 50 ml/100g/min comporta una inibizione della sintesi proteica che risulta completamente soppressa per valori inferiori a 35 ml/100g/min. Tale soglia risulta tuttavia ancora al di sopra del livello a cui si ha la completa compromissione del metabolismo energetico. Tra 35 e 26 ml/100g/min, si verifica infatti un transitorio incremento del consumo di glucosio; successivamente con il prevalere della glicolisi anaerobia il tasso di utilizzo di glucosio precipita rapidamente; si ha quindi accumulo di lattato, comparsa di acidosi e graduale declino dei livelli di ATP e fosfocreatina.

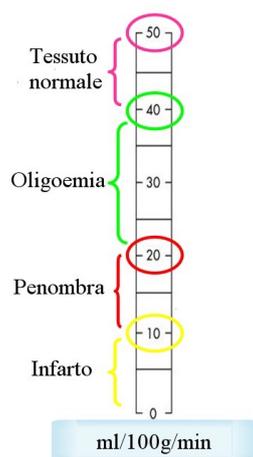


**Figura 12:** Pattern di riduzione del CBF in un babbuino in seguito a occlusione dell'arteria cerebrale media (rosso= core infartuale; blu= penombra; grigio= corteccia normoperfusa) (da Muir et al, 2006).

Per valori di CBF al di sotto di 16-18 ml/100g/min si verifica l'arresto dell'attività elettrica neuronale spontanea ed evocata (electrical failure); la perdita

dell'omeostasi ionica cellulare (membrane failure) sopraggiunge invece per valori di flusso pari a circa 10-12 ml/100g/min; a questo punto si verifica un collasso funzionale generalizzato della membrana cellulare, caratterizzato inizialmente da un rapido efflusso di ioni potassio ( $K^+$ ) e dall'ingresso di ioni calcio ( $Ca^{++}$ ) (depolarizzazione anossica) (Moustafa e Baron, 2008), cui segue l'ingresso di ioni sodio ( $Na^+$ ), ioni cloro ( $Cl^-$ ) ed acqua per gradiente osmotico (Branston et al, 1977;).

La soglia di perdita dell'omeostasi e quella di infarto tissutale di solito sono molto vicine anche se quest'ultima varia con la durata dell'insulto, collocandosi approssimativamente intorno ai 5-8 ml/100g/min nelle prime ore dall'esordio dei sintomi, per risalire poi, con il passare del tempo, anche sino a valori superiori ai 22 ml/100g/min (Baron et al, 1999). La soglia di infarto tissutale definita sulla base del consumo di ossigeno si colloca su tassi di utilizzo pari a circa 39  $\mu$ mol/100g/min e, al contrario del CBF, non sembra variare in funzione del tempo (Fig. 13).



**Figura 13:** Gradi di ipoperfusione e loro soglie.

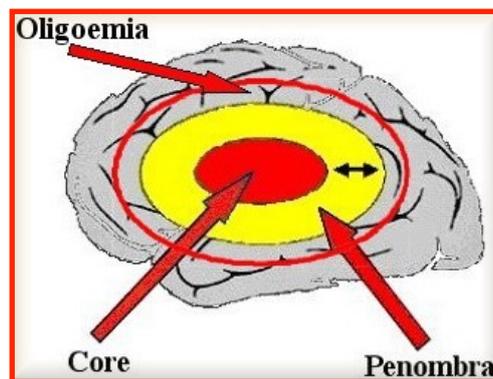
### **Core, Penombra ed Oligoemia**

Le regioni che subiscono il maggior grado di ipoperfusione progrediscono rapidamente verso un danno di tipo irreversibile e rappresentano quello che viene definito “core infartuale”, caratterizzato da valori molto bassi di CBF, di CBV e di consumo metabolico di ossigeno e glucosio.

Il restante tessuto ipoperfuso manifesta un'alterazione dei normali meccanismi di autoregolazione ed è fisiopatologicamente suddiviso, sulla base di ben definite soglie di perfusione, in due compartimenti, chiamati rispettivamente penombra ed oligoemia (Fig. 14). Nell'area di penombra, nonostante la riduzione del CBF, il metabolismo

ossidativo risulta ancora preservato, attraverso un incremento della frazione di estrazione di ossigeno; il CBV è normale o aumentato.

Il compartimento oligoemico presenta invece, un minor grado di ipoperfusione con normale consumo di ossigeno e con CBV e OEF aumentati e, normalmente, risulta scevro dal rischio di evoluzione infartuale; eventi secondari (ad es. ipotensione sistemica, ipertensione endocranica o iperglicemia) possono far crollare tuttavia questo delicato equilibrio, forzando l'oligoemia verso una condizione di penombra o addirittura di necrosi.



*Figura 14: Core ischemico, penombra ed oligoemia benigna.*

#### Il core infartuale

Il core infartuale è, per definizione, quella porzione di tessuto che non ha possibilità di essere salvato. E' elettricamente silente ed il suo volume correla e spiega parte della severità del quadro neurologico al momento del ricovero (Marchal, 1999a). Le cellule risultano danneggiate, con una compromissione irreversibile dell'omeostasi di membrana.

Dai limiti di quest'area originano inoltre onde di depolarizzazione che diffondono e compromettono la sopravvivenza del tessuto circostante compresa l'area di penombra.

Dato che il core è essenzialmente costituito da tessuto cerebrale non recuperabile, anche i vasi presenti al suo interno potrebbero risultare severamente danneggiati, aumentando il rischio di una trasformazione emorragica (HT), soprattutto nel caso di lesioni estese o di ricorso a terapia trombolitica. Questo, potrebbe causare un ulteriore peggioramento del quadro clinico e della prognosi (o outcome), vanificando di conseguenza ogni sforzo di salvataggio delle aree di penombra ischemica. Predire e prevenire quindi la possibilità di una trasformazione emorragica del core ischemico rappresenta pertanto un importante goal terapeutico.

### La penombra ischemica

Dal punto di vista operativo, il tessuto definito come penombra ischemica deve soddisfare i seguenti criteri: 1) essere tessuto ipoperfuso funzionalmente compromesso ma vitale con un destino non definito, ma tuttavia a rischio di infarto; 2) contribuire al deficit clinico; 3) essere associato ad un proporzionale recupero delle funzioni neurologiche una volta riperfuso.

**I meccanismi di compenso emodinamici [(circolazione collaterale di supplenza ed autoregolazione cerebrale (i.e. vasodilatazione)] e metabolici (i.e. aumento dell'estrazione tissutale di ossigeno) che mantengono la penombra vitale sono destinati, in assenza di ri-perfusione, ad esaurirsi nel tempo con conseguente trasformazione della penombra ischemica in infarto (Farr et al, 2010).**

Tale evenienza interviene di solito entro 8-10 ore anche se penombra ischemica può essere presente sino a 24-48 ore dall'esordio dei sintomi (Ma et al, 2015). La finestra temporale per un eventuale trattamento risulta pertanto relativamente variabile, protratta per alcuni pazienti, molto ristretta invece per altri che sviluppano rapidamente una estesa lesione necrotica.

Una *riperfusione tissutale precoce*, tuttavia, potrebbe invertire la cascata sfavorevole di eventi che conduce alla necrosi, permettendo ad ampi volumi di tessuto con livelli di CBF al di sotto della soglia di penombra, un soddisfacente recupero funzionale sia di tipo precoce, sia tardivo probabilmente attraverso una migliore riorganizzazione neuronale peri-infartuale (Furlan et al, 1996).

## **SCOPO DELLE TERAPIE DI RIPERFUSIONE E FINESTRA TERAPEUTICA: IL PROBLEMA DELLA SELEZIONE DEI PAZIENTI ED IL RUOLO DELLE NEUROIMMAGINI**

**La salvaguardia ed il recupero della penombra ischemica rappresentano il principale obiettivo delle terapie di riperfusione.**

E' stato dimostrato (Röther et al, 2013) che, tali terapie sono efficaci solo se effettuate precocemente, ovvero quando le dimensioni della penombra ischemica sono sufficientemente ampie da permettere il recupero funzionale della maggior parte del tessuto danneggiato in modo reversibile.

Attualmente, pertanto il principale parametro su cui si basa la possibilità di accedere alle terapie di riperfusione è rappresentato dal *tempo* intercorso dall'esordio clinico con una finestra di intervento molto rigida (Goyal et al, 2010).

Di conseguenza, solo una ridotta percentuale (circa il 15-20%) dei pazienti con ictus ischemico acuto risulta eleggibile, per il momento, a questo tipo di approccio terapeutico.

E' stato osservato inoltre, come, nonostante la ricanalizzazione del vaso occluso, molti di questi pazienti (25-50%) non raggiungano comunque un buon outcome clinico, anzi, nel 35% di essi si abbia addirittura un'espansione dell'infarto cerebrale (Hauszen et al, 2010).

Oltre al dato temporale è pertanto evidente come esistano altri fattori potenzialmente in grado di condizionare la probabilità di ottenere un buona prognosi (outcome clinico) nei pazienti con ictus ischemico acuto (Goyal et al, 2010).

Sulla base dei dati di letteratura disponibili, diverse sono le variabili coinvolte; tra queste:

- la sede dell'occlusione (clot),
- le dimensioni del core infartuale (core),
- la qualità della circolazione collaterale (collaterals).

L'entità della ricanalizzazione, l'intervallo di tempo intercorso tra documentazione dell'occlusione vasale e ricanalizzazione, il tasso di complicanze legate all'intervento, lo stato premorbo, la vulnerabilità selettiva dei neuroni, costituiscono altri elementi che condizionano l'evoluzione della penombra ischemica in infarto (Goyal et al, 2010).

In tale contesto, mediante l'analisi e la visualizzazione degli aspetti fisiopatologici più rilevanti della patologia cerebrovascolare acuta, il Neuroimaging si pone come obiettivo quello di contribuire all'implementazione dell'efficacia e della sicurezza delle strategie terapeutiche, guidando e migliorando la selezione dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione, con la possibilità di estendere la finestra terapeutica, aumentare la percentuale di pazienti trattati, ridurre il numero di ricanalizzazioni futili, senza rischi e senza ritardare i tempi di trattamento (Donnan et al, 2009; Butcher et al, 2010).

La transizione, da un approccio guidato esclusivamente dall'elemento temporale ("**...time is brain...**") ad uno che tenga conto delle variabili anatomo-funzionali più rilevanti ("**...physiology is brain...**") e del peso di ciascuna di esse nell'ambito di ogni singolo scenario clinico, potrebbe facilitare una maggiore personalizzazione dell'iter terapeutico e concorrere al miglioramento della prognosi dei pazienti con ictus ischemico acuto (Gonzalez et al, 2006).

## PROTOCOLLO TC MULTIMODALE

I due principali obiettivi delle neuroimmagini nell'ictus acuto sono: la distinzione della patologia ischemica dalla patologia emorragica intracranica (ICH) ed il miglioramento della selezione dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione.

Al fine di rispondere a queste esigenze è stato proposto un protocollo TC multimodale che, avvalendosi dell'utilizzo congiunto delle metodiche TC standard senza mezzo di contrasto (NCCT), angio-TC (CTA) e TC-perfusionale (CTP), è in grado di fornire informazioni relativamente alla presenza/assenza di ICH, alla pervietà dei vasi ed allo stato della circolazione collaterale di supplenza alla regione ischemica (CTA) ed alle conseguenze emodinamiche dell'occlusione vasale (CTP).

Tale protocollo è relativamente rapido (l'acquisizione dura circa 5-10 minuti più il tempo di post-processing) e disponibile in molti centri (Wintermark et al, 2009).

### TC STANDARD (NCCT)

Rappresenta lo strumento di prima scelta per la selezione dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione. E' di rapida esecuzione e diffusamente disponibile, comporta la somministrazione di una bassa dose di radiazioni e non implica la somministrazione di mezzo di contrasto (mdc).

La NCCT consente di diagnosticare in fase acuta le lesioni emorragiche e di riconoscere altre patologie che all'esordio possono mimare clinicamente un ictus ischemico acuto (ad es. tumori...) (Muir et al, 2006; Merino et al, 2010).

Tuttavia meno del 50% delle lesioni ischemiche risulta evidente nelle prime 24 ore (la TC rileva infatti chiaramente come ipodensità l'edema extra-cellulare, mentre l'edema citotossico risulta poco visibile).

Segni precoci di sofferenza ischemica encefalica (Grond et al, 2000; Sobesky et al, 2006) sono:

- ipodensità precoce con conseguente aspetto sfumato ("fogging") dei gangli della base e/o delle strutture lobarie cortico-sottocorticali;
- spianamento dei solchi cerebrali;

- perdita di differenziazione fra sostanza grigia e bianca, particolarmente evidente in sede insulare: “insular ribbon sign”;
- segno dell’iperdensità (“dot” sign) dell’arteria cerebrale media, indicativo di occlusione trombo-embolica.

Il significato delle modificazioni ischemiche precoci alla TC di base è ancora dibattuto, inoltre questo criterio risulta di difficile applicazione, scarsamente affidabile, con scarsa riproducibilità e suscettibile di errori di valutazione anche da parte di personale medico addestrato (Patel et al, 2001; Wardlaw et al, 1999; Kalafut et al, 2000).

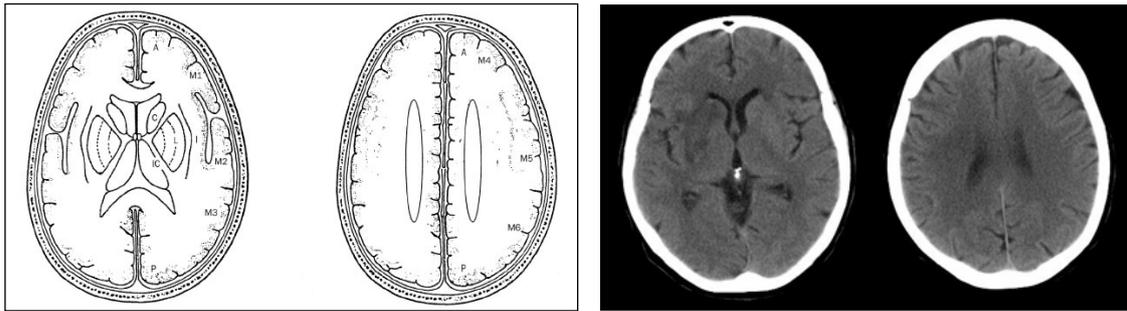
La NCCT infine, permette di misurare il volume dell’infarto finale (Zaidi et al, 2012) e di identificare l’eventuale trasformazione emorragica (infarcimento) dopo il trattamento (di solito entro le 24 ore) (Alvarez-Sabin et al, 2013); questi dati presentano entrambi una forte correlazione con la prognosi.

Attualmente per la selezione dei pazienti da sottoporre a trombolisi si utilizza il punteggio ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) (Pexman et al, 2001), metodo semiquantitativo che tenta di valutare l’estensione del core infartuale identificando i segni precoci di ischemia (i.e. ipodensità o rigonfiamento cerebrale) attraverso l’analisi di due scansioni TC, la prima passante per il talamo e i gangli della base e la seconda, più craniale, passante a livello dei tetti ventricolari (Fig. 15).

La corteccia e le strutture profonde nel territorio dell’arteria cerebrale media vengono suddivise in 10 regioni, a ciascuna delle quali è attribuito 1 punto in assenza di modificazioni ischemiche precoci. Dal punteggio massimo di 10 si sottrae un punto per ogni regione coinvolta da una modificazione ischemica. Ne risulta che se l’intero territorio vascolare dell’ACM è coinvolto il punteggio ASPECTS sarà pari a zero. Alle strutture sottocorticali sono attribuiti 3 punti (nucleo caudato, lenticolare e capsula interna), alle strutture corticali 7 punti (insula, M1, M2, M3, M4, M5, M6) (Pexman et al, 2001; Demchuk et al, 2005; Puetz et al, 2009).

In generale, un punteggio ASPECTS superiore a 7 è indicativo di un’estensione dell’infarto inferiore ad 1/3 del territorio dell’arteria cerebrale media ed è associato ad un outcome favorevole (Hill et al, 2006; Goyal et al, 2011).

Pazienti con  $ASPECTS \leq 7$  differiscono significativamente dai pazienti con  $ASPECTS > 7$  sia per quanto riguarda dipendenza e mortalità a 3 mesi, sia per il tasso di emorragie intracerebrali sintomatiche in seguito a trattamento trombolitico. Per questo motivo la trombolisi endovenosa si esegue solo se il punteggio ASPECTS è superiore a 7 (Mak et al, 2003; Hill et al, 2006).



**Figura 15:** *Territori ASPECTS. A= territorio vascolare dell'arteria cerebrale anteriore; P= territorio vascolare dell'arteria cerebrale posteriore; C= nucleo caudato, L= nucleo lenticolare, IC= capsula interna, I=corteccia dell'insula, M1= corteccia del lobo frontale antero-inferiore; M2= corteccia del lobo temporale laterale all'insula; M3= corteccia del lobo parietale inferiore e temporale posteriore; M4, M5, M6= territori corticali dell'ACM rispettivamente anteriore, laterale e posteriore nella scansione TC sopragangliare. M4 corrisponde al lobo frontale antero-superiore, M5 al lobo frontale precentrale-superiore ed M6 al lobo parietale superiore.*

Tuttavia l'ASPECTS non sempre dimostra un elevato potere prognostico; pazienti sottoposti a terapia endovenosa con ASPECTS > 7 possono, infatti, avere un outcome sfavorevole (Demchuk et al, Stroke 2005; Dzialowski et al, 2006; Puetz et al, 2009).

Il limite principale di questo score consiste nella mancata differenziazione fra ipoattenuazione, segno di edema citotossico e quindi danno tissutale irreversibile (von Kummer et al, 2001), e rigonfiamento focale, più indicativo di alterazioni parenchimali reversibili (Hirano et al, 2005; Na et al, 2005; Butcher et al, 2007). Poiché entrambi sono inclusi nel calcolo del punteggio finale ne risulterebbe una sovrastima del danno ischemico, con conseguente esclusione di potenziali candidati. Tale problema potrebbe essere risolto escludendo le aree di rigonfiamento focale dal computo.

Un altro limite è intrinseco all'utilizzo della TC standard nella fase acuta dell'ictus ischemico. Il riconoscimento dei segni precoci di infarto, e quindi delle reali dimensioni del tessuto necrotico, non è sempre agevole dal momento che la ridotta densità parenchimale determinata dall'insulto ischemico diventa completamente visibile alla TC cerebrale solo dopo circa 24 ore dall'esordio dei sintomi (Hirano et al, 2005). Talora pertanto, il tessuto ipoperfuso (core + penombra) può apparire di densità normale portando all'inclusione di pazienti non eleggibili (Butcher et al, 2007).

Altri limiti della valutazione ASPECTS sono rappresentati dalla scarsa concordanza fra diversi osservatori nell'identificare i segni precoci di infarto (Wardlaw et al, 2007; Gupta et al, 2012) e dal fatto che tale analisi non valuti la penombra ischemica con il rischio potenziale di una selezione inappropriata dei pazienti.

Con tale metodica infine, non si è in grado di identificare con precisione la sede dell'occlusione vasale poiché l'iperdensità spontanea del vaso occluso, segno di trombosi in atto, rappresenta un reperto incostante. L'identificazione di una eventuale occlusione vasale e della sua sede rappresentano elementi in grado di influire fortemente sulla scelta del trattamento; in caso di occlusione di grossi vasi infatti, le procedure endovascolari sono superiori alla trombolisi endovenosa nell'ottenere alte percentuali di ricanalizzazione ed un outcome favorevole (Cloft et al, 2009; Nogueira et al, 2009; Rai et al, 2013).

Complessivamente, sulla base di tali osservazioni, pertanto, la TC standard non è attualmente considerata uno strumento sufficiente per la selezione dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione (Puetz et al, 2009; Bivard et al, 2012).

#### ANGIO-TC (CTA)

L'angio-TC permette di identificare la sede dell'occlusione vasale da parte del trombo, di valutare l'origine e il decorso dei vasi epiaortici fornendo utili informazioni al neuroradiologo interventista, di stabilire l'estensione dell'occlusione o carico trombotico mediante il Clot Burden Score (CBS). Per il calcolo del CBS è necessario suddividere il decorso dell'arteria cerebrale media in sette zone (per un totale di 10 punti) sottraendo poi, uno o due punti per ogni tratto occluso. Questo score correla con la prognosi, poiché l'outcome è migliore quando il punteggio è  $> 7$  (Srinivasan et al, 2006; Puetz et al, 2008; Tan et al, 2009).

Tale metodica consente inoltre, di esprimere giudizi sulla presenza dei circoli collaterali compensatori. La classificazione della collateralità, è essenzialmente di 2 tipi:

- qualitativa, basata sull'entità dell'iniezione retrograda dell'arteria cerebrale media (Miteff et al, 2009).

- semiquantitativa, basata sul punteggio ASPECTS (Menon et al, 2011).

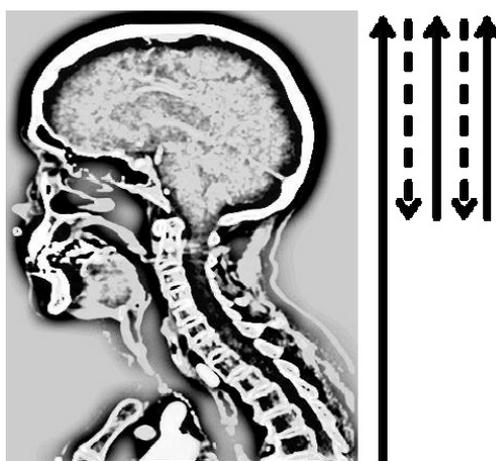
Entrambe distinguono l'efficacia dei circoli collaterali in 3 gradi: poveri, intermedi e buoni. E' stato osservato come il grado di efficienza dei circoli collaterali, (Miteff et al, 2009) presenti un potere predittivo per l'outcome. In particolare, la presenza di una buona circolazione collaterale (gradi: intermedio e buono) è associata ad una prognosi favorevole (Miteff et al, 2009); di converso, una scarsa circolazione

collaterale (grado: povero) è di solito associata ad una prognosi sfavorevole (Maas et al, 2009; Nambiar et al, 2014; Menon et al, 2015).

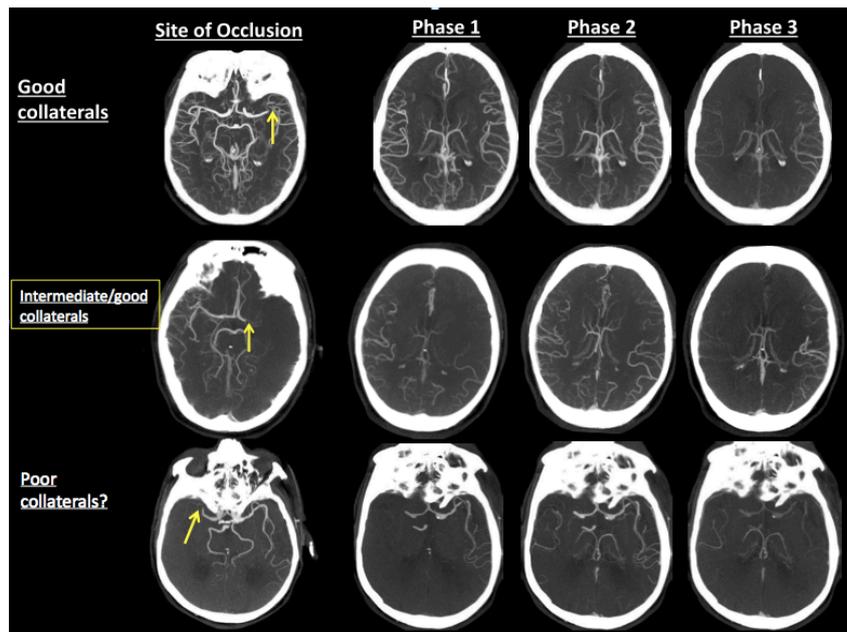
**A supporto del ruolo svolto dalla circolazione di compenso nella fisiopatologia dell'ictus ischemico acuto, recenti studi hanno dimostrato come lo stato dei circoli collaterali e non il tempo dall'esordio determini le dimensioni dell'infarto finale** (Cheng-Ching et al, 2015). Anche la trasformazione emorragica, inoltre, sembra essere influenzata dalle caratteristiche della circolazione di compenso (circoli collaterali poveri sono associati ad una trasformazione emorragica più frequente) (Brunner et al, 2014).

Al contrario dell'angiografia, tuttavia, le attuali tecniche angio-TC, evidenziano solo i circoli collaterali in fase precoce mentre, a causa della lenta velocità di circolo, non permettono una corretta visualizzazione di quelli in fase tardiva, con conseguente sottostima del loro stato.

Per ovviare a tale problema, è stato proposto un approccio CTA multifasico basato sull'acquisizione dei dati angio-TC mediante una scansione in tre fasi: una prima fase estesa dall'arco aortico sino al vertice (vasi epiaortici + vasi intracranici) e altre due fasi successive (con un ritardo di 4 secondi necessari per il riposizionamento del tavolo) estese solo a livello dell'encefalo, dall'occipite sino al vertice (vasi intracranici) (Fig. 16). Tale protocollo di studio permette di valutare anche la fase tardiva dell'iniezione dei vasi con conseguente migliore identificazione dei circoli collaterali (Fig. 17).



*Figura 16: Angio TC Multifasica. Ogni fase è rappresentata da una feccia nera. La prima fase è rappresentata dalla freccia più lunga dall'arco aortico al vertice. Le altre due fasi si estendono dal basicranio al vertice. Le frecce tratteggiate rappresentano il movimento del lettino per il riposizionamento.*



**Figura 17:** Ricostruzioni assiali MIP. Le fasi 2 e 3 permettono una migliore visualizzazione dei vasi arteriosi collaterali piali.

L'angio-TC multifasica è un esame rapido (durata totale di 21 secondi), non comporta ulteriore somministrazione di mezzo di contrasto rispetto l'angio TC a singola fase (70 ml ad un flusso di 5 ml/sec), ed espone il paziente ad una dose radiante di poco superiore ( $6 \pm 1$  mSv) all'angio-TC a singola ( $5 \pm 0,5$  mSv).

Studi recenti hanno dimostrato come la CTA multifasica sia superiore alla CTA monofasica nella valutazione dei circoli collaterali (Menon et al, 2015) ed efficace nella selezione dei pazienti candidati a terapia endovascolare (Goyal et al, 2015).

Le tecniche CTA permettono infine di documentare la presenza della ricanalizzazione (rivascolarizzazione) del vaso precedentemente occluso, altro dato che presenta una forte correlazione con la prognosi (Jovin et al, 2011).

## TC CEREBRALE PERFUSIONALE (CTP)

La CTP permette una valutazione quantitativa affidabile e veloce del CBF e del CBV, offrendo una visualizzazione diretta dei meccanismi di autoregolazione cerebrale, e ponendosi come valida alternativa ad altre modalità di misurazione della perfusione cerebrale (PET, tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT), Xenon-TC), rispetto alle quali ha il maggior vantaggio di essere una tecnica prontamente disponibile ed accessibile, anche in condizioni di emergenza (Wintermark et al, 2005).

Per tali ragioni la CTP è utile soprattutto nella patologia ischemica cerebrale acuta, situazione in cui, con il concomitante impiego dell'angio-TC, offre in maniera rapida e non-invasiva, una completa panoramica della causa dell'ipoperfusione, nonché delle sue ripercussioni emodinamiche e fisiopatologiche sul parenchima cerebrale (Koenig et al, 1998).

La CTP trova inoltre utile impiego in pazienti con altre patologie cerebrovascolari acute e croniche, nel follow-up di pazienti con ESA (Wintermark et al, 2006a), nella valutazione pre- e post-chirurgica dei pazienti sottoposti ad interventi di rivascularizzazione cerebrale, e per la diagnosi, il grading, la guida alle procedure biottiche, ed il controllo durante la terapia, dei tumori intra-cranici (Roberts et al, 2002).

### **CTP: premesse teoriche**

La CTP ricava informazioni sull'emodinamica cerebrale studiando il primo passaggio attraverso i capillari cerebrali (microcircolo) di un bolo di mezzo di contrasto (m.d.c.) iodato somministrato per via endovenosa (e.v.).

Sfruttando la relazione diretta di tipo lineare esistente tra concentrazione di m.d.c. e densità, il passaggio di m.d.c. induce, nelle aree esaminate, un aumento di densità che è sia proporzionale alla quantità di m.d.c. presente nei vasi, sia di tipo transitorio, poiché in condizioni normali, la barriera emato-encefalica (BBB) impedisce la diffusione dell'm.d.c. dai vasi all'interstizio (Konstas et al, 2009).

La CTP è basata sul modello fisico-matematico del tracciante cinetico ("kinetic tracer model") (Bock et al, 1995), in cui si assume che il bolo di m.d.c. sia pressoché istantaneo, sia immesso in un vaso unico, passi attraverso una rete capillare, rimanga totalmente intra-vascolare, defluisca da un singolo collettore venoso.

Può essere effettuata su qualsiasi apparecchiatura TC con tecnologia spirale che sia in grado di effettuare scansioni in modalità "cine", con l'ausilio di un iniettore automatico.

Poiché la scansione si esegue normalmente a tavolo fermo, la copertura anatomica della CTP lungo l'asse cranio-caudale è limitata a 5–10 mm per le apparecchiature spirali a strato singolo, a 20 mm per le apparecchiature TC multi-strato, dotate di multiple file di detettori (da 2 a 32) e a 40 mm per le TC multidetettore a 64 strati.

Per tale ragione (generalmente sulla “scout view” o su una scansione morfologica iniziale) si seleziona il livello anatomico da studiare e a questo si applica quindi il protocollo perfusionale.

Un possibile modello di studio, applicabile con apparecchiature TC a strato singolo o multiplo (2–32 strati), prevede 1 rotazione/s per 50 s, con 5–7 secondi di ritardo rispetto all'iniezione attraverso una cannula 18–20 G, in una vena antecubitale, di 40–50 ml di m.d.c. iodato non ionico (300–370 mg%) a 4–5 ml/s (Eastwood et al, 2003).

Un breve ritardo tra l'iniezione del mezzo di contrasto e l'inizio della scansione permette di ottenere l'acquisizione di una linea di base, prima dell'arrivo del bolo, indipendentemente dalla condizione cardio-circolatoria del paziente e dal tipo di apparecchiatura TC utilizzata.

La scelta tecnica di un basso voltaggio (80 kV) e di un basso amperaggio (120 mA), descritta da Wintermark et al. (2000 e 2004) per una apparecchiatura TC multistrato con quattro file di detettori, ma applicabile anche ad altri tipi di TC multistrato, permette di contenere la dose effettiva di radiazioni al di sotto di quella calcolata per un esame TC del cranio convenzionale.

La limitazione dell'amperaggio causa una diminuzione del rapporto segnale/rumore ed una ridotta capacità di risoluzione densitometrica, cui consegue una ridotta precisione delle misurazioni parametriche (espressa dagli aumentati valori di deviazione standard), ma rappresenta un ragionevole compromesso tra contenimento della dose di radiazioni e qualità diagnostica dell'esame.

L'uso dell'iniettore automatico e, se si dispone di un iniettore a doppia siringa, di un bolo di soluzione fisiologica dopo il m.d.c., permettono di somministrare un bolo rapido e compatto (Wintermark et al, 2004).

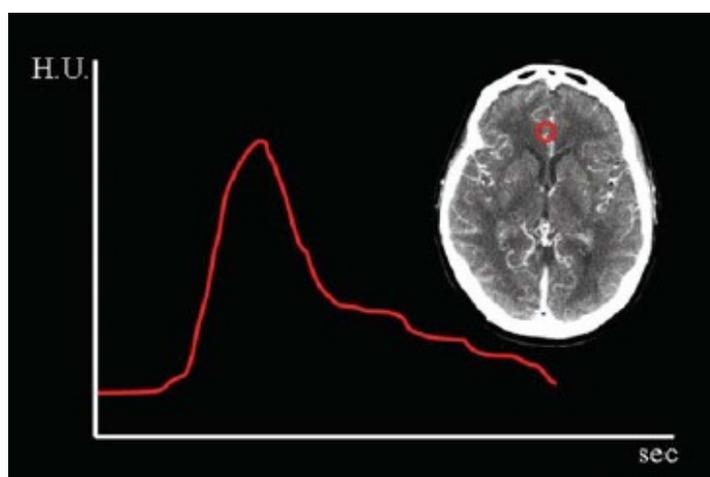
Le immagini, generalmente acquisite con spessori di 5 mm, per evitare artefatti da indurimento del fascio, vengono ricostruite a spessori di 10 mm, per aumentare il rapporto segnale/rumore, e a 0,5 secondi (sec) di intervallo, per incrementarne la risoluzione temporale. I dati acquisiti durante la scansione sono poi analizzati mediante

una workstation dotata di apposito software che produce ed analizza le curve tempo/densità.

Prima di passare alla fase di post-processing è buona regola controllare la validità tecnica dell'esame:

1) scorrendo le immagini della sequenza cine; si conferma così l'immobilità del capo del paziente durante la scansione; piccoli movimenti sono correggibili con procedure automatiche di co-registrazione

2) selezionando una ROI (Region Of Interest) a livello di un vaso arterioso incluso nelle immagini acquisite; si osserva così la morfologia della curva densità/tempo che riflette la compattezza del bolo di m.d.c.; la curva deve avere un'ascesa ripida e la sua discesa deve essere compresa nei 50 secondi di scansione (Fig. 18).



**Figura 18:** Tipica curva densità/tempo ottenuta da una ROI posizionata su un'arteria cerebrale anteriore. La compattezza del bolo di mezzo di contrasto determina la morfologia della curva, con ascesa ripida e discesa compresa nei 50 s di scansione. (HU = Hounsfield Units).

Un'iniezione troppo lenta, una funzione cardiaca gravemente compromessa o una stenosi arteriosa serrata a monte, determinano una eccessiva dispersione del bolo e rendono i dati difficilmente analizzabili dal software. È importante notare che, sebbene in condizioni ideali ci si attenderebbe il ritorno della curva arteriosa (dopo il primo passaggio del bolo) al livello di densità della linea di base, in situazioni reali, anche in presenza di sufficiente compattezza del bolo e di una BBB intatta, a causa di fenomeni di ricircolo e di dispersione del mezzo di contrasto nel torrente circolatorio, la discesa della curva arteriosa non raggiunge la linea di base, ma si attesta su un "plateau" di altezza variabile al di sopra di questa (di solito 10%–30% rispetto all'altezza del picco della curva), senza che tuttavia ciò alteri sostanzialmente le misurazioni.

Alcuni software richiedono poi di fissare valori di soglia per l'eliminazione, dalle misurazioni, delle densità riferibili al liquor e ai vasi, in modo da considerare solo le densità parenchimali.

I dati sono quindi analizzati secondo due modelli matematici principali: il modello di "maximum slope" e quello di deconvoluzione.

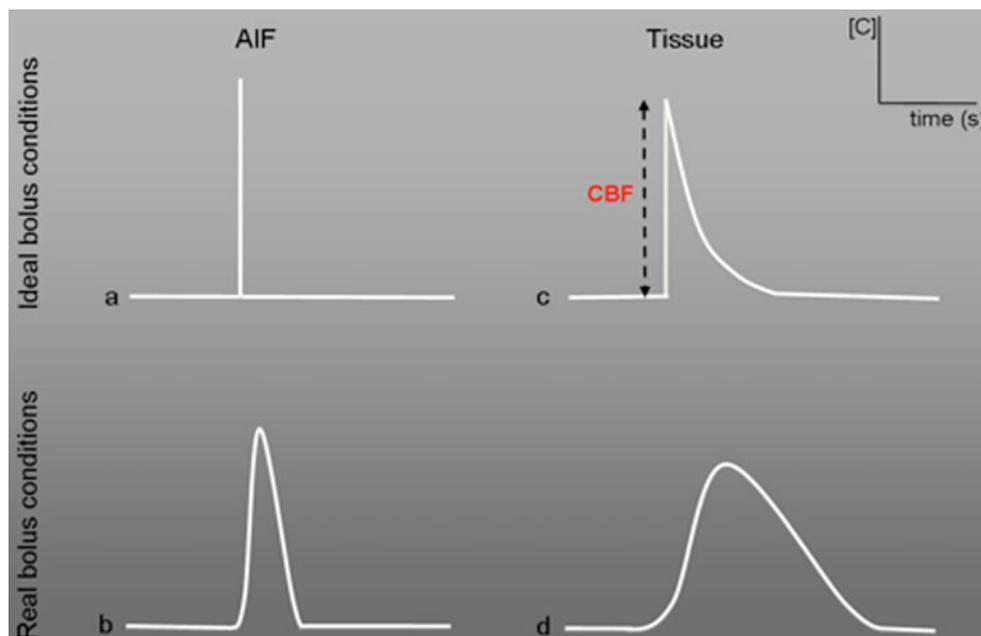
### Modello maximum slope

Approssima il valore del CBF dalla pendenza ("slope") della curva densità/tempo e calcola il CBV come l'area sottesa alla stessa curva. Da questi due parametri deriva il Tempo di Transito Medio (MTT) risolvendo l'equazione del "volume centrale" secondo cui:  $CBF = CBV/MTT$ .

Questo modello non richiede la selezione di un "arterial input function" (AIF), ma necessita di velocità di iniezione di m.d.c. molto alte (>6 ml/s), e fornisce solo misurazioni relative non quantitative (Mayer et al, 2000; Konig et al, 2001).

### Modello di deconvoluzione

Si basa su un complesso processo matematico che richiede la scelta di un AIF, ovvero della curva densità/tempo di un'arteria, con cui confrontare la curva densità/tempo ottenuta in corrispondenza di ciascun pixel parenchimale (tissue time density curve = T-TCD).



**Figura 19:** illustrazione del concetto di deconvoluzione. Curve concentrazione-tempo; a + b: AIF (arterial input function); c + d: concentrazione di mdc per voxel tissutale in funzione del tempo (funzione residua); a + c: situazione ideale; b + d: situazione reale.

Tale confronto ha come obiettivo quello di correggere matematicamente gli effetti della dispersione del bolo e riavvicinarsi così ai postulati teorici del “kinetic tracer model” che, come detto, presuppone un’immissione pressoché istantanea dell’*m.d.c.* (Eastwood et al, 2001).

Le curve densità/tempo esprimono le variazioni nel tempo del grado di attenuazione (espresso in Unità Hounsfield) e quindi della concentrazione di *m.d.c.* a livello tissutale, prima, durante e dopo il suo passaggio.

Il modello di deconvoluzione (Fig. 19) permette di ridurre le velocità di somministrazione del bolo di *m.d.c.* (3–5 ml/s) e fornisce misurazioni quantitative (Wintermark et al, 2001; Eastwood et al, 2002; Wintermark et al, 2002), validate in studi di confronto con PET (Kudo et al, 2003), SPECT (Koenig et al, 1998) e Xenon-TC (Furukawa et al, 2002).

Nonostante alcuni software commerciali dispongano di una selezione automatica della migliore AIF, la scelta dell’AIF è uno degli aspetti più dibattuti e controversi riguardanti la CTP. Gli artefatti da volume parziale sono praticamente inevitabili, infatti, la sezione su cui si lavora ha uno spessore di 10 mm e l’arteria da selezionare ha generalmente un calibro di 2–4 mm. Per ovviare parzialmente a tale problema, si può selezionare un’arteria con decorso perpendicolare alla sezione, come nel caso del tratto A2 dell’arteria cerebrale anteriore e posizionare la ROI su un pixel corrispondente ad un voxel quasi interamente occupato dal vaso.

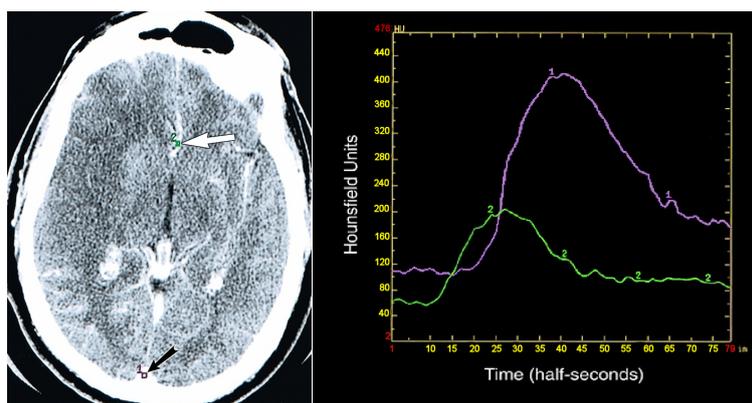
Nel caso di patologia ischemica cerebrale, più complesso risulta il problema legato alla selezione di un vaso intra-cranico omolaterale, in luogo di un vaso controlaterale alla lesione (generalmente il tratto M2 dell’arteria cerebrale media), o di un vaso con stenosi a monte, generalmente in sede extra-cranica.

La scelta del vaso controlaterale alla lesione potrebbe indurre una sovra-stima del danno emodinamico tissutale, mentre la scelta del vaso omolaterale alla lesione o alla stenosi a monte, pur fornendo misurazioni quantitative più corrette sul lato patologico, indurrebbe una sovrastima delle misurazioni quantitative sul lato sano. Sebbene non esista definitivo consenso (Lee et al, 2001, Van der Schaaf et al, 2006) e siano ancora in corso studi al riguardo, di solito è consigliato scegliere l’AIF da un vaso ritenuto sano (spesso l’arteria cerebrale anteriore).

Il software richiede quindi la selezione di una ROI venosa necessaria per la generazione di una curva attenuazione/tempo dell’output venoso (venous output function = VOF) (Fig. 20), da utilizzare come misurazione di riferimento della densità

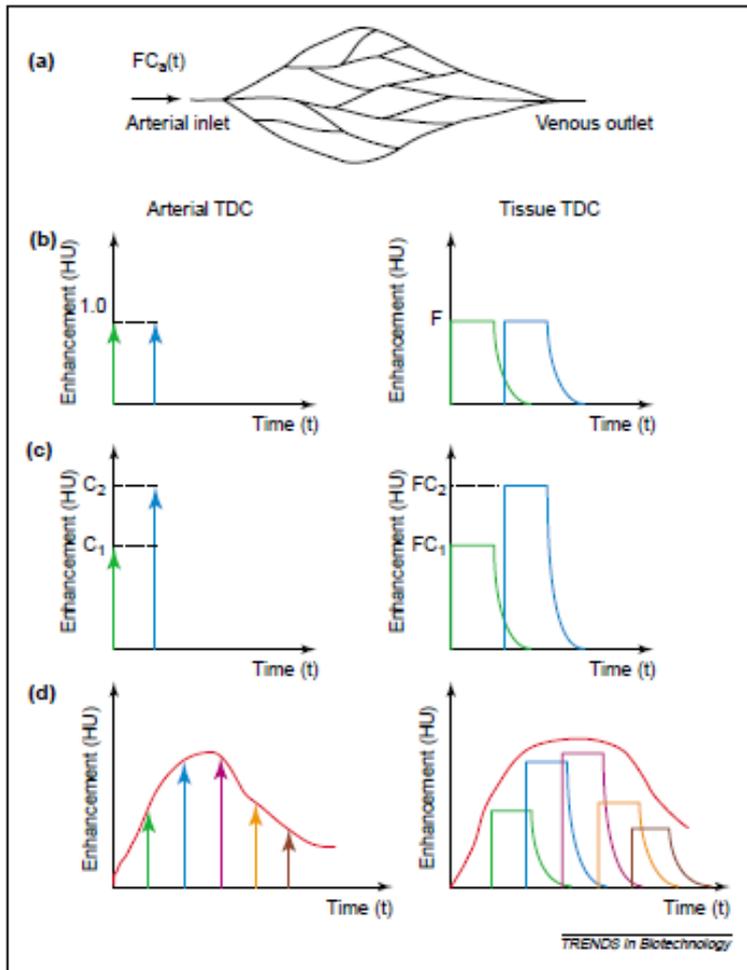
del sangue. Una VOF adeguatamente selezionata (ad esempio dalla porzione posteriore discendente del seno sagittale superiore), può essere formalmente considerata esente da artefatti da volume parziale.

Scegliendo una porzione del seno sagittale superiore a decorso obliquo (quindi con possibili artefatti da volume parziale), la densità di riferimento del sangue risulta sottostimata, con conseguente sovrastima della misurazione del volume ematico tissutale e del flusso cerebrale (Van der Schaaf et al, 2006).

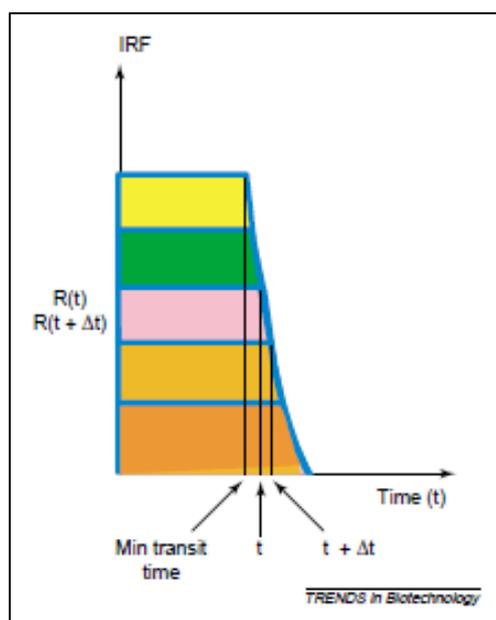


**Figura 20:** Posizionamento delle ROI arteriosa (freccia bianca; curva verde) e venosa (freccia nera; curva viola) nell'immagine a maggior intensità di contrasto, con relative curve densità-tempo.

Applicando alle curve densità/tempo arteriosa e tissutale un procedimento inverso a quello di convoluzione (Fig. 21), chiamato appunto **deconvoluzione** (o deconvolution analysis) (Lee et al, 2002), è possibile ricavare una curva densità/tempo “deconvoluta” (ovvero “spogliata” degli effetti della dispersione del bolo), definita Funzione Residua (Residue Function =  $R_{(t)}$ ) (Fig. 22), dove l'altezza del picco quantifica il CBF e l'area sotto la curva rappresenta il CBV. L'MTT è quindi calcolato sulla base del “principio del volume centrale” ( $CBF=CBV/MTT$ ) dal rapporto  $CBV/CBF$ .

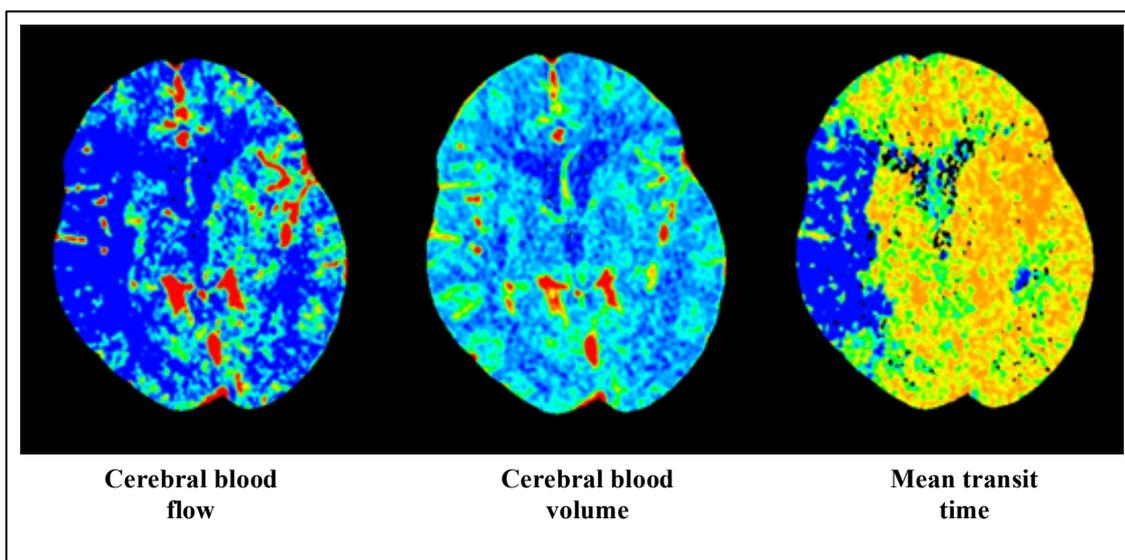


**Figura 21:** Principio di convoluzione. La TCD totale del tessuto corrisponde alla somma di tutte le RF slittate sull'asse del tempo in accordo con il momento di iniezione del bolo di m.d.c. corrispondente. ( $FC_a$ = flusso di m.d.c. nel tessuto; RF= Residue Function; TCD= Time Density Curve).



**Figura 22:** Funzione Residua

Sulla base dei calcoli di deconvoluzione, il software genera infine le mappe parametriche perfusionali pixel per pixel su scala colorimetrica (Fig. 23), da cui è possibile ottenere (dato il rapporto lineare fra concentrazione di m.d.c. e variazione di attenuazione nei vasi e nel tessuto cerebrale) misurazioni quantitative mediante ROI appositamente disegnate e posizionate.



**Figura 23:** Mappe parametriche perfusionali pixel per pixel su scala colorimetrica.

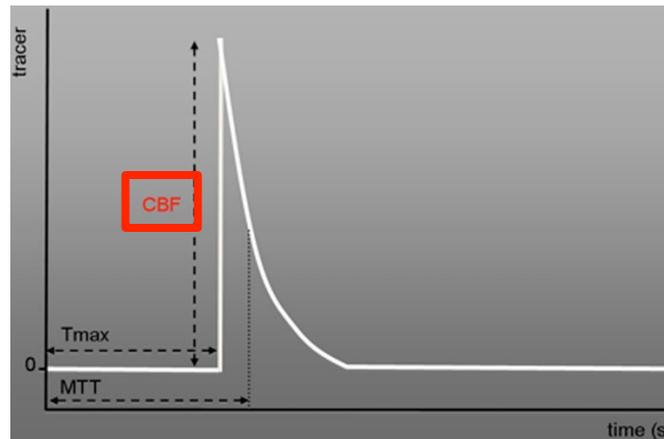
Tradizionalmente, i principali parametri perfusionali sono rappresentati da:

# CBF: misura il volume di sangue distribuito a livello tissutale nell'unità di tempo; è espresso in ml sangue/100 g di tessuto/min (Fig. 24).

# CBV: misura il volume ematico cerebrale a livello capillare-tissutale; è espresso in ml di sangue/100 g di tessuto.

# MTT: rappresenta il tempo di transito medio capillare, ovvero il tempo intercorso tra l'immissione arteriosa nel letto capillare ed il deflusso venoso del m.d.c.; espresso in secondi (sec), è un indice sensibile della pressione di perfusione cerebrale.

Alcuni software calcolano inoltre il tempo di picco (time to peak = TTP). Il TTP rappresenta il parametro di più intuitiva comprensione ed immediato calcolo; viene espresso in secondi (sec) ed è indice del tempo che intercorre tra l'inizio della somministrazione del bolo di m.d.c. e l'enhancement massimo (o picco di enhancement) rilevato nella regione di interesse.



**Figura 24:** Parametri perfusionali ottenuti dalla tissue residue function calcolata dalla deconvoluzione. Il CBF è il picco della residue function, l'MTT è la media aritmetica ponderata del tempo dei valori di transito espressi nella tissue residue function.

**La CTP è l'unico strumento in grado di identificare e descrivere i principali aspetti dell'emodinamica cerebrale in un determinato momento.**

In particolare permette di fotografare:

- 1) ipoperfusione totale (core + penombra) = estensione della lesione CBF o MTT
- 2) core infartuale = dimensioni della lesione CBV (Konstas et al, 2009)
- 3) penombra ischemica = volume lesione CBF o MTT - volume lesione CBV = mismatch CBF o MTT – CBV (Wintermark et al, 2006).

La penombra ischemica non è visibile nella mappa CBV, per la vasodilatazione prodotta dall'apertura dei circoli collaterali di compenso e dall'autoregolazione che producono a tale livello una condizione di normovolemia o ipervolemia (iperemia) (Konstas et al, 2009).

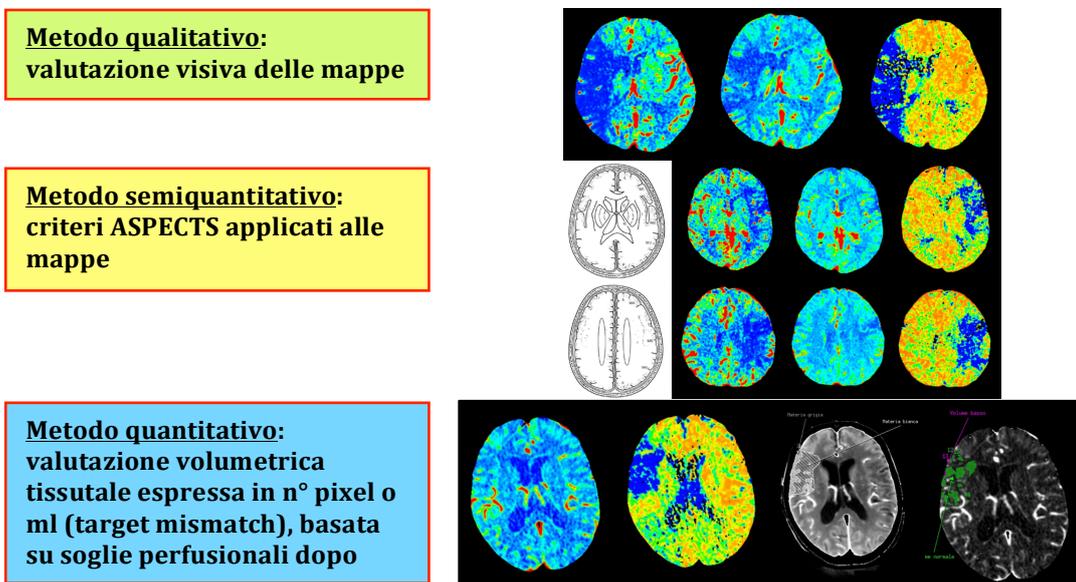
Classicamente quindi, le regioni in penombra sono caratterizzate da una discrepanza tra mappe CBF e mappe CBV, mentre le aree infartuali mostrano una sovrapponibile riduzione di entrambi i parametri. Nel primo caso (penombra), il CBF risulta ridotto, mentre il CBV è mantenuto a livelli analoghi o risulta incrementato rispetto ai valori dell'emisfero controlaterale. Nella seconda condizione (infarto) invece è possibile osservare una concomitante riduzione sia del parametro CBF che di quello CBV.

La valutazione dell'estensione della penombra ischemica può essere effettuata in diversi modi (Fig. 25):

- 1) utilizzando un approccio qualitativo con una semplice e rapida analisi visiva del mismatch (Muir et al, 2006; Gasparotti et al, 2009)

2) con un giudizio semiquantitativo, calcolando il punteggio ASPECTS sulle mappe MTT e CBV (Parsons et al, 2005; Aviv et al, 2007; Lin et al, 2008; Sillanpaa et al, 2012; Psychogios et al, 2013; Lum et al, 2014)

3) in modo quantitativo, attraverso un'analisi volumetrica dei parametri perfusionali del tessuto cerebrale basata su soglie di penombra ischemica e core infartuale (che differiscono tra le diverse apparecchiature TC e relativi software) dopo segmentazione della sostanza bianca/grigia (mappe di penombra (pixel)/target mismatch) (Wintermark et al, 2002; Wintermark et al, 2006; Murphy et al, 2006; Tan et al, 2007; Murphy et al, 2008; Kidwell et al, 2013).



*Figura 25: Metodi di Valutazione del Mismatch CTP.*

## **Limitazioni e controversie**

Sebbene la capacità della CTP di fornire misurazioni quali-quantitative dei parametri emodinamici sia stata confermata da studi comparativi con PET, SPECT e Xe-TC, la sua accuratezza non è ancora stata provata in maniera incontrovertibile.

Infatti, mentre numerosi studi (Jovin et al, 2011; Parsons et al, 2012; Abou-Chebl et al, 2010; Obach et al, 2011; Hesselmann et al, 2012; Rai et al, 2013; Turk et al, 2013) hanno provato l'efficacia (in termini di miglioramento dell'outcome clinico) di un processo di selezione dei pazienti, per l'accesso alle terapie di riperfusione, basato sul concetto di penombra ischemica (identificata come mismatch MTT/CBF – CBV), importanti trial clinici (Hacke et al 2009; Kidwell et al, 2013) hanno dimostrato il fallimento di questo tipo di approccio. Le principali possibili cause di ciò risiedono:

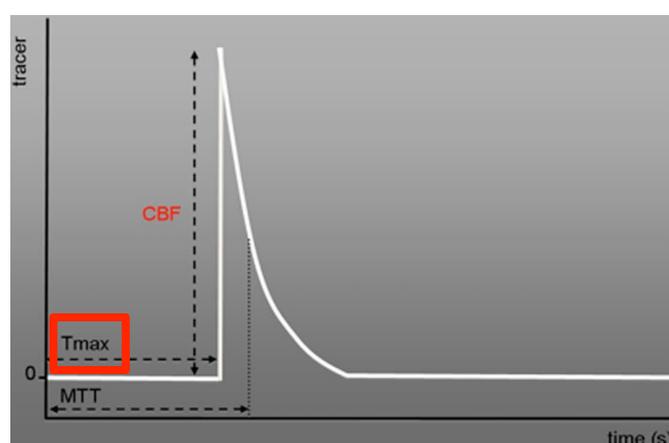
- 1) nell'imprecisione del CBV nel definire il core
- 2) nell'imprecisione dell'MTT nel definire la penombra.

In particolare, l'iperemia che spesso compare nella regione di penombra può mascherare il core infartuale, con conseguente sottostima di quest'ultimo nella mappa CBV (d'Esterre et al, 2012; Angermaier et al, 2015); la lesione MTT invece (che identificherebbe l'area di ipoperfusione totale ovvero il core + la penombra) può includere zone di oligoemia benigna con conseguente sovrastima dell'estensione reale della penombra ischemica (Kamalian et al, 2012).

Un'acquisizione troppo veloce, inoltre, può produrre la troncatura delle curve perfusionali e conseguente sovrastima sia della lesione CBV sia di quella MTT. (d'Esterre et al, 2012; Borst et al, 2015; Copen et al, 2015; Angermaier et al, 2015; d'Esterre et al, 2015).

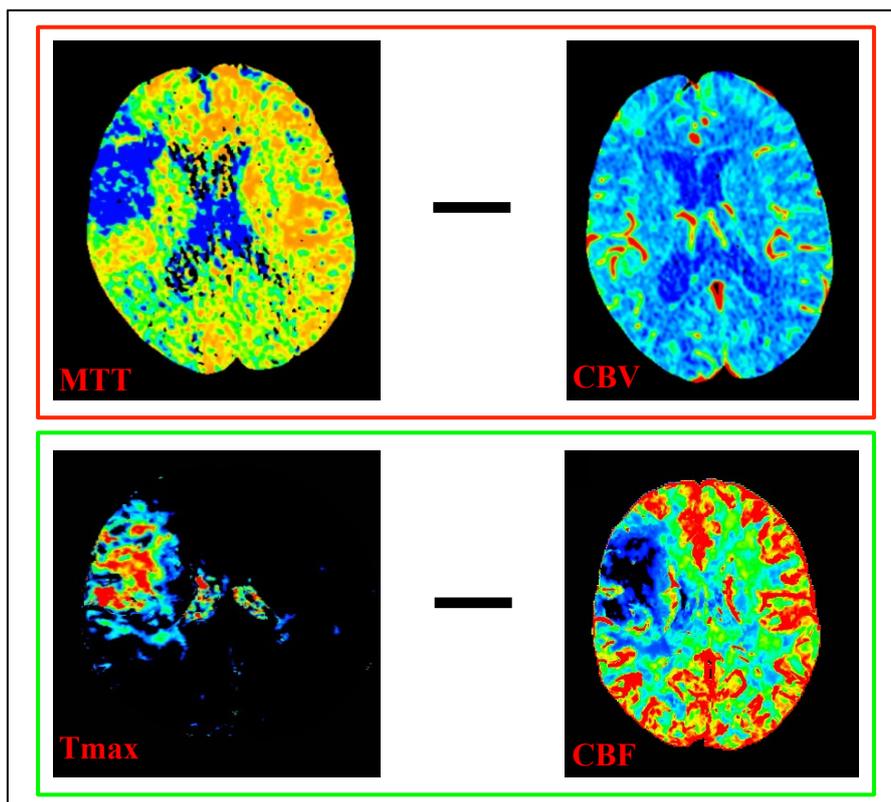
Nell'area ischemica l'MTT è prolungato perché il bolo di contrasto arriva dopo rispetto all'arrivo nell'arteria utilizzata per il calcolo dell'AIF. La maggior parte dei software utilizzati nel post-processing risulta sensibile al ritardo di arrivo del contrasto fra arteria e tessuto (*delay-sensitive*); tale condizione, in alcune situazioni in cui vi sia un rallentamento del flusso a valle (ad es. stenosi carotidea) anche in assenza di ischemia, può determinare un artificioso prolungamento dell'MTT ed una sua conseguente inevitabile sovrastima; ne deriva pertanto la necessità di utilizzare software non sensibili al ritardo dotati di algoritmi correttivi (*delay-insensitive*) (Konstas et al, 2009; d'Esterre et al, 2012; Leiva-Salinas et al, 2012).

Sulla base di tali considerazioni, studi recenti hanno ridefinito il concetto di mismatch sostituendo il classico mismatch MTT - CBV con un “nuovo mismatch” Tmax - CBF (Lin et al, 2013), dove l’area ipoperfusa complessiva (core + penombra ischemica) è espressa dalla lesione che appare sulla mappa ottenuta dal parametro Tmax (time to maximum) (Fig. 26) mentre il core ischemico viene individuato sulla mappa CBF da tutti i pixel inferiori al valore soglia di 5 ml/100g/min. Nella definizione del core ischemico diventa pertanto fondamentale impostare il valore-soglia inferiore sulle mappe CBF, il cui valore assoluto può variare tra i differenti software e protocolli di esecuzione (Campbell et al, 2011).



**Figura 26:** Tmax (time to maximum) = tempo che trascorre dall’inizio sino al picco massimo della curva di funzione residua (esprime il ritardo del bolo di contrasto)

Tale mismatch (Fig. 27) identifica con più precisione la penombra ischemica rispetto a quello classico (MTT - CBV) poiché il Tmax è più sensibile dell’ MTT nell’escludere l’oligoemia benigna dalla ipoperfusione totale (Olivot et al, 2009) ed il CBF risulta superiore al CBV nel definire l’estensione del tessuto danneggiato in modo irreversibile (Campbell et al, 2011; Bivard et al, 2011; Kamalian et al, 2011; Campbell et al, 2012; Bivard et al, 2013). L’accuratezza del parametro CBF nel delineare il core si è dimostrata superiore rispetto al CBV poiché quest’ultimo è maggiormente sensibile ad alterazioni emodinamiche determinate da stenosi arteriose severe o difetti di pompa cardiaca; inoltre il CBV è sensibile anche a fenomeni emodinamici (come l’iperemia non nutrizionale o *luxury perfusion*) che possono verificarsi nel contesto del tessuto ischemico (Campbell et al, 2011; Campbell et al, 2012; Bivard et al, 2013).



**Figura 27:** Rappresentazione del ‘classico’ concetto di mismatch perfusionale MTT-CBV in alto, e del ‘nuovo’ concetto di mismatch TMax-CBF in basso.

Gli studi più recenti, basati sull’utilizzo delle mappe Tmax e CBF hanno dimostrato come l’analisi quantitativa sia superiore all’ispezione visiva e al CTP ASPECTS nell’identificare questo “nuovo” mismatch perfusionale (Campbell et al, 2015). Questo implica però la necessità di avere a disposizione software di analisi dedicati e comporta inevitabilmente, un aumento dei tempi di post-processing.

E’ necessario sottolineare infine, come anche le mappe Tmax e CBF (e di conseguenza il mismatch Tmax – CBF), possano risultare talora poco accurate nella definizione dei parametri emodinamici (Schaefer et al, 2015); questo soprattutto in relazione ad un’acquisizione troppo veloce con conseguente troncatura delle curve perfusionali (Copen et al, 2015) o alla presenza di particolari condizioni (come ad esempio la leucoaraiosi) responsabili di una sovrastima del core infartuale definito in base all’applicazione a priori di determinati valori-soglia nella mappa CBF (Bivard et al, 2011; Campbell et al, 2011; Kamalian et al, 2011; Campbell et al, 2012; Bivard et al, 2013).

## **2. PRESUPPOSTI E OBIETTIVI DELLO STUDIO**

E' oramai ampiamente accettato come l'approccio metodologico migliore per la definizione dei parametri emodinamici nell'ictus ischemico acuto sia quello basato sull'analisi quantitativa della mappa di Tmax per l'identificazione dell'ipoperfusione totale, della mappa di CBF per l'individuazione del core infartuale e della discrepanza (mismatch) tra lesione evidenziata nella mappa di Tmax e lesione evidenziata nella mappa di CBF per la valutazione della penombra ischemica (Olivot et al, 2009; Bivard et al, 2011; Campbell et al, 2011; Kamalian et al, 2011; Campbell et al, 2012; Lin et al, 2013; Bivard et al, 2013; Lin et al, 2014; Campbell et al, 2015; Menon et al, 2015; Bivard et al, 2015; Dehkharghani et al, 2015).

Per di più, alcuni studi hanno messo in discussione l'utilità dell'imaging funzionale come strumento di selezionare dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione (Kidwell et al, 2013).

Nonostante queste recenti evidenze, l'approccio classico, in cui la penombra ischemica è identificata dal mismatch esistente fra la grandezza della lesione apprezzabile nelle mappe di CBF o MTT e le dimensioni di quella riconoscibile nelle mappe di CBV (Wintermark et al, 2002a; Wintermark et al, 2002b; Eastwood et al, 2002; Muir et al, 2006; Wintermark et al, 2007) continua ad essere utilizzato, costituendo un valido strumento sia per la selezione dei pazienti candidati alla terapia trombolitica sistemica ed al trattamento endovascolare, sia per la valutazione della quota di penombra salvata ("salvaged penumbra") dalle terapie di riperfusione; rimane inoltre, uno strumento determinante nel predire l'outcome clinico (prognosi) di questi pazienti (Turk et al, 2013; Zhu et al, 2013; Friedrich et al, 2014; Prabahakaran et al, 2014; Espinosa de Rueda et al, 2015).

Questo approccio si è dimostrato, tra l'altro, valido, sia con l'utilizzo dell'analisi visiva, cioè qualitativa, delle mappe perfusionali (Muir et al, 2005), sia con l'utilizzo di un'analisi semiquantitativa (ASPECTS) (Parsons et al, 2005; Lee et al, 2008; Aviv et al, 2007; Lin et al, 2008; Kim et al, 2010) nonché quantitativa (segmentazione) (Wintermark et al, 2002a; Wintermark et al, 2002b; Schaefer et al, 2006; Wintermark et al, 2006; Murphy et al, 2006; Wintermark et al, 2007; Tan et al 2007; Murphy et al, 2008) che appaiono sostanzialmente di valore sovrapponibile (Abels et al, 2012).

Diversi studi hanno dimostrato inoltre come il core infartuale e non la penombra ischemica sia in grado di correlare con la prognosi dei pazienti con ictus ischemico acuto (Jovin et al, 2003; Hillis et al, 2015).

In tale contesto è stato osservato e ribadito come l'estensione dell'area identificata nella mappa di CBV (indicativa, "classicamente", del core infartuale), notoriamente legata all'outcome (pazienti con un'ampia lesione CBV vanno incontro ad una prognosi peggiore rispetto a quelli in cui l'estensione del disturbo CBV è più ristretto) (Wintermark et al 2002a; Aviv et al, 2007; Lee et al, 2008; Kim et al, 2009; Kim et al, 2010), continui ad essere fortemente legata al destino funzionale dei pazienti vittime di tale patologia (bassi valori di CBV sono predittivi di prognosi sfavorevole) (Mokin et al, 2014; Cortijo et al, 2014; Lum, 2014).

E' stato osservato anche come la lesione CBV presenti una peculiare capacità di correlazione con:

- l'entità della circolazione collaterale di supplenza (altro parametro di outcome); alti valori di CBV sono, infatti, fortemente associati a buoni circoli collaterali (Rusanen et al, 2015; Shuaib et al, 2011)
- il rischio di trasformazione emorragica; valori di CBV molto bassi, in particolare, sono predittivi di aumentato rischio di trasformazione emorragica specie in associazione a ri-perfusione, che da sola invece sembra non influire sul rischio di infarcimento (Jain et al, 2013; Mishra et al, 2015; Horsch et al, 2015).

Tutto questo, ha determinato di conseguenza una recente rivalutazione ed una riabilitazione di tale mappa parametrica quale strumento utile nel fornire informazioni sulla prognosi dei pazienti.

Complessivamente pertanto, scopo di questo studio è stato quello di verificare:

- 1) se un approccio basato sull'analisi visiva dei classici parametri CTP (CT Perfusion) sia accurato nell'identificare e nel descrivere i principali elementi dell'emodinamica cerebrale in corso di ictus ischemico acuto e pertanto ancora utilizzabile nella pratica clinica (Jauch et al, 2013)
- 2) se il classico mismatch tra CBF (Cerebral Blood Flow) o MTT (Mean Transit Time) e CBV (Cerebral Blood Volume) (the "penumbral hypothesis") possa ancora avere un valore nel predire l'outcome di questi pazienti (Campbell et al, 2011; Kidwell et al, 2013).

Per questo motivo abbiamo deciso:

A) di misurare e descrivere i valori assoluti di CBF, CBV ed MTT ed il volume della lesione ischemica totale, del core infartuale e della penombra ischemica in una larga popolazione di pazienti affetti da ictus cerebrale acuto

B) di metterli in relazione con:

- il carico trombotico e lo stato dei circoli collaterali leptomeningei di compenso (condizioni presenti all'esordio e contemporaneamente predittori di outcome),
- la ricanalizzazione e la riperfusione (condizioni legate all'esito delle terapie messe in atto)
- il volume dell'infarto finale e la disabilità (mRS) (principali indicatori di outcome a lungo termine).

Dato che, il core infartuale è stato misurato sulla mappa CBV e, la penombra ischemica, con il mismatch MTT - CBV, il nostro studio si propone di verificare se in effetti un approccio qualitativo di questo tipo può essere ancora utilizzabile ed utile nel predire il destino del tessuto ischemico e la prognosi (outcome) dei pazienti.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **PAZIENTI**

Sono stati inclusi nello studio 200 pazienti giunti presso il Pronto Soccorso (PS) dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara, con segni e sintomi di ictus ischemico acuto nel territorio dell'arteria cerebrale media, insorti da meno di 8 ore o con epoca d'esordio non nota. L'insorgenza dei sintomi è considerata l'ultimo momento in cui il paziente si presentava come neurologicamente normale o comunque in cui i deficit neurologici, se presenti, erano stabili e legati a condizioni pregresse.

I criteri di inclusione erano:

1. Esecuzione del protocollo TC [TC standard (NCCT), angio-TC e TC perfusionale] e valutazione clinica con calcolo del punteggio NIHSS (Brott et al, 1989) all'arrivo del paziente in PS;
2. Ripetizione programmata del controllo TC di base dell'angio-TC (CTA) e della TC perfusionale dopo 24 ore e della NCCT + CTA dopo una settimana dall'esordio dei sintomi;
3. Rivalutazione clinica del paziente con calcolo del punteggio NIHSS (a 24 ore, 7-10 giorni e 3 mesi) e stima della capacità funzionale residua mediante mRS (a 3 mesi) (Rankin et al, 1957).

Rappresentavano invece criteri di esclusione:

1. L'evidenza di emorragia intracranica nelle scansioni TC di base eseguite all'ingresso;
2. La negatività della TC perfusionale concomitante con un quadro clinico suggestivo di una sindrome del tronco encefalico, nel qual caso veniva effettuata un'indagine RM con DWI, PWI e MRA per identificare un'eventuale trombosi a carico del circolo posteriore (valutato con difficoltà dal protocollo CTP/CTA);
3. La presenza di artefatti da movimento di entità tale da compromettere (nonostante le correzioni operate dal software) un'adeguata elaborazione dei dati perfusionali;
4. L'instabilità del quadro clinico;
5. Un'età minore di anni 20;
6. Uno stato di gravidanza comprovato

7. La presenza di controindicazioni note alla somministrazione e.v. di mezzo di contrasto iodato.

Prima di eseguire il protocollo TC è stato richiesto il consenso informato di ogni paziente o di un suo familiare.

Per la classificazione eziologica dei diversi tipi di ictus ischemico sono stati seguiti i criteri TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al, 1993).

I pazienti con un punteggio ASPECTS TC standard (Barber et al, 2000) superiore a 7, ovvero con estensione del core ischemico inferiore ad 1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media sono stati sottoposti a trattamento di riperfusione previa valutazione della presenza di eventuali controindicazioni.

Sul piano clinico, è stata osservata inoltre l'eventuale comparsa di miglioramento neurologico precoce (Kim et al, 2009), ovvero di una riduzione del punteggio NIHSS di almeno 4 punti rispetto all'esordio, nella valutazione effettuata a distanza di una settimana.

La ripetizione di TC standard, angio-TC (CTA) e TC perfusionale (CTP) dopo 24 ore e della NCCT + CTA dopo una settimana ci ha consentito di valutare, a 24 ore, l'evoluzione dimensionale dell'area lesionale, il grado di ricanalizzazione, l'estensione della riperfusione e la comparsa di una eventuale trasformazione emorragica, a 7 giorni, il volume finale dell'infarto e l'avvenuta o meno ricanalizzazione vasale.

Sulla base dello stato di ricanalizzazione i pazienti sono stati classificati in: ricanalizzati (all'esordio, a 24 ore e a 7 giorni) e con occlusione persistente (parziale o completa).

Sulla base del grado di riperfusione tissutale a 24 ore sono stati classificati invece in riperfusi e non riperfusi.

Sulla base dell'esito clinico (outcome), calcolato a 3 mesi mediante mRS (Barber et al, 2000), sono stati invece ripartiti in:

- pazienti con esito funzionale favorevole (good outcome =  $mRS \leq 2$ )
- pazienti con esito funzionale sfavorevole (poor outcome =  $mRS > 2$ ).

## PROTOCOLLO TC, ANALISI DELLE IMMAGINI E VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Tutte le indagini sono state eseguite mediante un'apparecchiatura TC a rotazione continua con acquisizione a scansione multipla di 64 strati (CT Lightspeed VCT, GE Medical System, Milwaukee, Wis).

### TC standard senza m.d.c.

Ogni indagine di questo tipo è stata effettuata a paziente in decubito supino, con scansioni assiali contigue estese dal forame occipitale sino al vertice cranico, con spessore di strato pari a 2,5 mm in fossa cranica posteriore e a 5 mm in sede sopratentoriale.

Sono stati utilizzati i seguenti parametri: numero di immagini: 32; intervallo: 0; KV 140 per la fossa cranica posteriore e 120 in sede sopratentoriale; mA: 340; rotazione: 1 secondo; gantry tilt: come necessario per ottenere scansioni sul piano orbito-meatale; SFOV (Scan field of view): head; DFOV (Display field of view): 25 cm; matrice 512 x 512; tempo totale di scansione: 9,6 secondi; delay time fra i due pacchetti di scansione: 1 sec.

Lo studio TC senza somministrazione e.v. di mezzo di contrasto iodato è stato eseguito come prima indagine, al fine di escludere un'emorragia intracerebrale o altre patologie con sintomi tali da simulare un ictus (stroke-mimics). E' stata ripetuta inoltre a 24 ore e a 7 giorni per valutare il volume finale dell'infarto che, a questo punto della sua storia naturale, si presenta come una evidente ipodensità.

Il volume finale dell'infarto è stato misurato con metodo planimetrico (Brott et al, 1989a), moltiplicando l'area della regione ipodensa (calcolata direttamente dal software TC dopo averne tracciato a mano libera i contorni in ciascuna delle sezioni in cui era visibile) per il corrispondente spessore di strato.

### Angio-TC (CTA)

Lo studio dei vasi intra- ed extra-cranici è stato realizzato mediante indagine angio-TC (CTA) condotta dall'arco aortico sino al vertice con tecnica spirale, utilizzando i seguenti parametri: spessore di strato: 0,625 mm; numero di immagini: variabile; intervallo: 0,4 m; KV:120; mA 500; rotazione: 0,5 sec; collimazione: 40 mm; velocità di scorrimento del lettino 0,984 mm/sec; gantry tilt: 0; SFOV (Scan field of

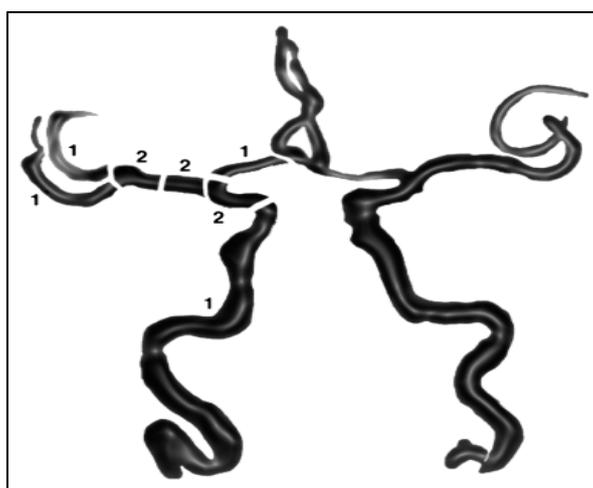
view): head; DFOV (Display field of view): 18 cm; matrice 512 x 512; tempo totale di scansione: variabile; iniezione di 45 ml di m.d.c. iodato non ionico tramite l'impiego di un iniettore automatico alla velocità di 4 ml/sec.

Dopo l'acquisizione delle immagini native, sono state eseguite ricostruzioni angiografiche elettroniche attraverso una tecnica chiamata Multiplanar Reformatted (MPR) ed un'altra chiamata Volume Rendering (VR), per visualizzare il circolo carotideo e vertebro-basilare di ambo i lati sia a livello intra- che extra-cranico.

Ciascun paziente, è stato sottoposto ad un'indagine CTA con ricostruzioni angiografiche all'ingresso e, successivamente, a 24 ore e 7 giorni dall'esordio, in concomitanza con l'esame clinico e la TC cerebrale standard e perfusionale, per valutare la sede e il grado di occlusione vasale, l'eventuale ricanalizzazione e lo sviluppo della circolazione collaterale.

L'entità dei circoli collaterali è stata calcolata utilizzando il regional Lepto-Meningeal Collateral (rLMC) Score (Menon et al, 2011) Un punteggio rLMC da 11 a 20 era indicativo di una buona circolazione collaterale di compenso, mentre un punteggio da 0 a 10 sottendeva un a circolazione collaterale scarsa.

La sede dell'occlusione è stata classificata in accordo con i criteri proposti da Higashida (Higashida et al. 2003) nel seguente modo: arteria carotide interna (ACI), tratto M1 prossimale dell'arteria cerebrale media (ACM-M1 prossimale), tratto M1 distale dell'arteria cerebrale media (ACM-M1 distale), tratto M2 dell'arteria cerebrale media (ACM-M2) ed occlusione a T in cui si ha un interessamento combinato dell'ACI distale, dell'ACM-M1 prossimale e del tratto A1 dell'arteria cerebrale anteriore.



**Figura 28:** Clot burden score (CBS): uno o due punti sono sottratti (se indicato) per la mancata opacizzazione all'angio-TC (CTA) di ciascuno dei seguenti segmenti arteriosi: tratto infraclinoidico dell'arteria carotide interna (ICA) (1 pt.), tratto sopraclinoidico dell'ICA (2 pt.), segmento prossimale M1 (2 pt.), segmento distale M1 (2 pt.), rami M2 (1 pt. ciascuno) e segmento A1 (1 pt.). Il CBS si applica solo nell'emisfero sintomatico.

L'estensione dell'occlusione vasale è stata misurata utilizzando il Clot Burden Score (CBS) (Puetz et al, 2008) calcolato sulla CTA eseguita all'esordio (Fig. 28).

Un CBS (range 0-10)  $\leq 7$  identificava un carico trombotico (estensione del trombo) di grado elevato (poor CBS), mentre un valore di CBS  $> 7$  definiva un basso carico trombotico (good CBS).

Il grado di occlusione, qualora presente, poteva essere totale o parziale, identificabile alla CTA rispettivamente come interruzione completa o come difetto di riempimento del vaso da parte del m.d.c. distalmente all'occlusione (Kim et al, 2003).

Tale grado di occlusione è stato calcolato all'esordio secondo i criteri TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction): occlusione completa (TICI=0); minima perfusione oltre l'ostruzione (TICI=1); ricanalizzazione parziale inferiore ai 2/3 del territorio vascolare (TICI=2a); ricanalizzazione parziale di tutto il territorio vascolare con riempimento più lento del normale (TICI=2b); ricanalizzazione completa con riempimento rapido e simmetrico al lato controlaterale (TICI=3). I pazienti sono stati considerati occlusi se presentavano un TICI score compreso tra 0 e 2a, mentre venivano classificati non occlusi se avevano un TICI score uguale a 2b o 3.

La ricanalizzazione a 24 ore è stata determinata mediante le immagini angio-TC secondo i criteri mTICI (modified Thrombolysis In Cerebral Infarction): non ricanalizzati (mTICI=0); ricanalizzazione oltre la sede d'occlusione ma con modesto e lento riempimento limitato alle diramazioni periferiche (mTICI=1); ricanalizzazione anterograda limitata a meno della metà del territorio vascolare dell'arteria occlusa (mTICI=2a); ricanalizzazione anterograda superiore alla metà del territorio vascolare dell'arteria occlusa (mTICI=2b); ricanalizzazione completa senza segni di occlusione nelle diramazioni distali (mTICI=3). I pazienti sono stati considerati non ricanalizzati se presentavano un mTICI score compreso tra 0 e 2a, mentre venivano classificati ricanalizzati se avevano un mTICI score uguale a 2b o 3.

La riperfusione è stata definita infine come una percentuale di riduzione superiore all'80% tra la lesione MTT basale e la lesione MTT identificabile alla CTP a 24 ore.

#### TC perfusionale (CTP)

La TC perfusionale è stata eseguita mediante acquisizione in modalità cine, a lettino fermo, di un pacchetto di 40 mm di spessore condotto dai tetti dei ventricoli laterali sino alla regione dei nuclei della base dopo somministrazione e.v. di 40 ml di

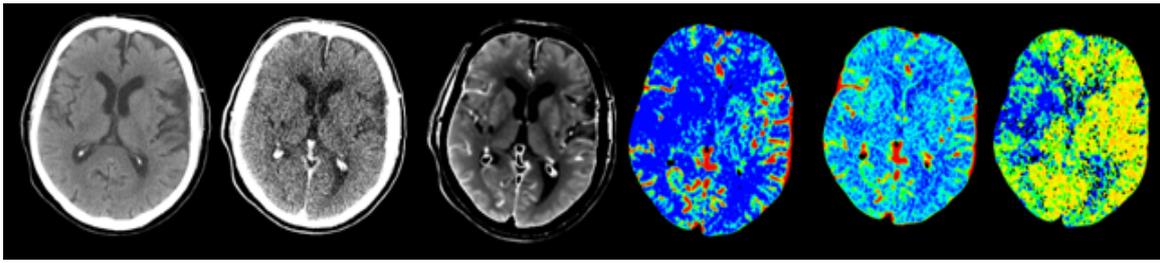
m.d.c. organo-iodato (Iomeron 300 mg/ml, Bracco Imaging SpA) ad una velocità di 4 ml/sec mediante iniettore automatico in vena antecubitale.

Sono stati utilizzati i seguenti parametri: numero di immagini: 792; spessore di strato: 5 mm con acquisizione di 8 immagini/rotazione; intervallo: 0; KV: 80; mA: 100; rotazione: 0,5 sec; gantry tilt: come necessario per ottenere lo stesso piano di scansione della TC standard; SFOV (scan field of view): head; DFOV (Display field of view): 25 cm; matrice 512 x 512 pixels; tempo totale di scansione: 50 sec; ritardo di scansione: 5 sec.

Le immagini acquisite nei 50 secondi di scansione, secondo un protocollo di acquisizione ad una fase sono state retroricostruite ad intervalli di 0,5 sec per ottenere 99 immagini sequenziali di ciascuna delle 8 sezioni.

Le mappe perfusionali sono state generate utilizzando una stazione di lavoro (Advantage Windows; GE Medical System, Waukesha, Wis) munita di un software per il post-processing commercialmente disponibile basato su un algoritmo di deconvoluzione sensibile al ritardo (CT Perfusion 4, GE Medical System, Waukesha, Wis).

Dopo aver corretto gli artefatti da movimento ed escluso dal calcolo delle mappe TC perfusionali i vasi di maggiori dimensioni (onde evitare una sovrastima dei parametri perfusionali), è stato sottratto anche il segnale del liquor. Per ottenere le funzioni e, quindi, le curve attenuazione-tempo dell'input arterioso e dell'output venoso, due piccole ROI (Regioni di Interesse) sono state posizionate all'interno dell'arteria cerebrale anteriore o, in alcuni casi, dell'arteria cerebrale media del lato sano, e sul seno venoso sagittale superiore nella sua porzione posteriore discendente. Per limitare gli effetti di volume parziale, le due ROI, quella arteriosa e quella venosa, sono state accuratamente posizionate nella porzione centrale dei rispettivi vasi, peraltro scelti come arteria e vena di riferimento per il loro decorso perpendicolare. Per aumentare la qualità delle immagini sono state scelte la ROI arteriosa e venosa a maggior intensità di contrasto. Per ciascun paziente sono state generate mappe perfusionali di CBF, CBV ed MTT (Fig. 29).



**Figura 29:** (da sinistra verso destra): TC standard, immagine CTP nativa, immagine media, mappe di CBF, CBV ed MTT.

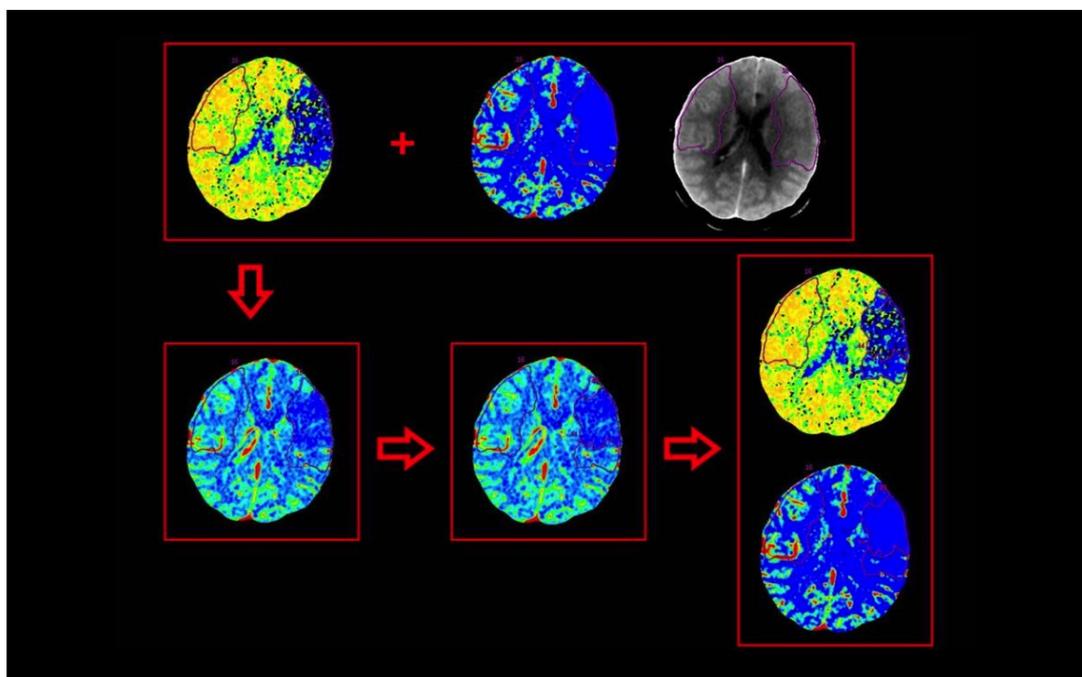
In particolare, il CBV è stato calcolato come il rapporto fra l'area sottesa dalla curva concentrazione-tempo del tessuto e l'area sottesa dalla curva dell'output venoso; il CBF è stato calcolato utilizzando il metodo della deconvoluzione, mentre l'MTT è stato ottenuto applicando il principio del volume centrale ( $CBF = CBV/MTT \rightarrow MTT = CBV/CBF$ ).

Dopo aver eliminato la ROI arteriosa e venosa di riferimento e regolato l'intensità di contrasto nelle singole finestre, analizzando visivamente le mappe di MTT, è stata tracciata, a mano libera ed in ciascuna delle 8 sezioni in cui era visibile, la ROI corrispondente all'area totale di tessuto ipoperfuso, cercando, con la simultanea osservazione delle mappe di CBF e dell'immagine media (e con un adattamento dei contorni della ROI) di escludere dalla selezione le aree corrispondenti ai principali vasi arteriosi o a strutture anatomiche non contenenti parenchima (come ad esempio ventricoli cerebrali o aree di malacia parenchimale di precedenti eventi ischemici); tracciando un asse di simmetria è stata quindi ottenuta una ROI simmetrica nell'emisfero controlaterale (anch'essa adattata per escludere le principali strutture anatomiche di tipo vascolare e non parenchimale), per poter ricavare dati parametrici dall'emisfero non lesionale. Questa ROI collocata controlateralmente e simmetricamente a quella lesionale nel tessuto cerebrale apparentemente sano è servita come controllo, per verificare che i dati parametrici emersi dall'analisi delle mappe di CBF, CBV ed MTT fossero accettabili e cioè rispecchiassero la normale fisiologia dell'emodinamica cerebrale.

Sempre a mano libera ed in ciascuna delle 8 sezioni in cui era visibile, nelle mappe di CBV, è stata circoscritta la regione caratterizzata da ridotti valori di volemia corrispondente al core infartuale.

In questo modo sono state quindi ottenute due ROI: la lesione totale ed il core infartuale inscritto al suo interno.

Successivamente, su una qualsiasi delle 3 mappe parametriche, sono stati disegnati i profili della regione ricavata sottraendo l'area corrispondente al core infartuale a quella indicativa della lesione totale. Tale zona costituiva la penombra ischemica indicativa del tessuto a rischio di infarto (Fig. 30).



**Figura 30:** Regioni di interesse (ROI) corrispondenti all'area ipoperfusa totale, al core infartuale e alla penombra ischemica generate nelle mappe di CBF, CBV ed MTT.

L'area (espressa in  $\text{mm}^2$ ) ed i valori assoluti di CBF, CBV ed MTT espressi rispettivamente in  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ,  $\text{ml}/100\text{g}$  e secondi venivano quindi calcolati automaticamente per ogni ROI (lesione totale, core e penombra) di ciascuna sezione.

Il volume della lesione totale, del core e della penombra (espresso in  $\text{cm}^3$ ) veniva poi calcolato sommando il valore dell'area di ciascuna ROI moltiplicato per lo spessore dello strato.

La media dei valori assoluti di CBF, CBV ed MTT per ciascun volume di interesse (lesione totale, core e penombra) era infine ottenuta dalla somma delle medie misurate in ogni ROI di ciascuna sezione.

Valori di CBF più bassi di  $10 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ , compresi tra  $10$  e  $20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ , e inclusi fra  $20$  e  $40 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ , erano considerati rispettivamente ischemici, di penombra e oligoemici (Furlan et al, 1996). Livelli di CBF maggiori di  $55 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  erano ritenuti normali o iperperfusionali (Eastwood et al, 2002). Livelli di CBV inferiori e superiori a  $2.5 \text{ ml}/100\text{g}$  erano considerati rispettivamente come ridotti oppure normali

o aumentati (Wintermark 2002). Livelli di MTT superiori e inferiori a 5 secondi erano giudicati come aumentati oppure normali o ridotti (Calamante et al, 2000).

## **ANALISI STATISTICA**

La distribuzione dei dati di ciascuna variabile è stata verificata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnov.

In caso di distribuzione normale dei dati, le differenze fra i valori medi di ciascuna variabile (valori assoluti di CBF, CBV, MTT e volume di lesione totale, core e penombra) sono state valutate mediante il t test di Student per campioni indipendenti.

Nel caso invece di distribuzione non normale, i valori medi di ogni variabile sono stati confrontati utilizzando il Mann-Whitney U test.

Dato che almeno una variabile presentava una distribuzione non normale, le correlazioni fra il volume della lesione totale, del core e della penombra e il Clot Burden Score (CBS), il Collateral Score (rLMC), il volume della lesione finale (calcolato dalla TC standard eseguita a 7 giorni) e l'outcome del paziente (calcolato mediante la mRS somministrata a 3 mesi) sono state valutate mediante il test del coefficiente di correlazione di Spearman.

E' stato considerato statisticamente significativo, un valore di  $p < 0.05$ .

## 4. RISULTATI

Le caratteristiche demografiche, cliniche, radiologiche NCCT e CTA (all'esordio e nel follow-up) dei pazienti inclusi nello studio sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1:** Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio

<b>Dati demografici e clinici dei pazienti (n = 200) inclusi nello studio</b>	
<b>Età (anni):</b>	68.8 ± 11.7
<b>Sesso:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uomini</li> <li>• donne</li> </ul>	55% (n = 110) 45% (n = 90)
<b>Sottotipi TOAST:</b>	
1) Aterotrombotico	45.5% (n = 91)
2) Cardioembolico	43.5% (n = 87)
3) Da occlusione dei piccoli vasi (lacunare)	0% (n = 0)
4) Ictus da altre cause determinate	1.5% (n = 3)
5) Ictus da cause non determinate	9.5% (n = 19)
<b>Punteggio medio NIHSS alla presentazione (mediana; IQR):</b>	13 (12; IQR = 8-18)
<b>Trattamento:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sì</li> <li>• No</li> </ul>	76% (n = 152) 24% (n = 48)
<b>Tipo di trattamento:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombolisi e.v.</li> <li>• Trombolisi i.a.</li> <li>• Trombolisi e.v. + trombolisi i.a.</li> <li>• Trattamento endovascolare (trombectomia)</li> <li>• Trombolisi e.v. + trombectomia</li> <li>• TEA</li> <li>• Trombolisi e.v. + TEA</li> <li>• Trattamento endovascolare (trombectomia) + TEA</li> </ul>	42.5% (n = 85) 1% (n = 2) 0.5% (n = 1) 24% (n = 48) 5% (n = 10) 1% (n = 2) 1.5% (n = 3) 0.5% (n = 1)
<b>NIHSS medio a 24 ore (mediana; IQR):</b>	10 (9; IQR = 3-17)
<b>NIHSS medio a 7 giorni (mediana; IQR):</b>	8 (5; IQR = 2-13)
<b>NIHSS medio a 3 mesi (mediana; IQR):</b>	5 (3; IQR = 1-8)
<b>mRS medio a 3 mesi (mediana; IQR):</b>	2 (2; IQR = 1-3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mRS buono (mRS ≤ 2)</li> <li>• mRS scarso (mRS &gt; 2)</li> </ul>	63% (n = 126) 37% (n = 74)
<b>ASPECTS TC standard medio alla presentazione (mediana; IQR):</b>	9 (IQR 8-10)
<b>Volume finale dell'infarto a 7 gg (IQR):</b>	45 cm <sup>3</sup> (IQR= 5-61)
<b>Presenza di occlusione vasale (CTA) all'esordio:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sì</li> <li>• No</li> </ul>	85% (n = 170) 15% (n = 30)
<b>Ricanalizzazione:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sì</li> <li>• No</li> </ul>	68.5% (n = 137) 31.5% (n = 63)
<b>Riperfusione:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sì</li> <li>• No</li> </ul>	47.5% (n = 95) 52.5% (n = 105)
<b>Trasformazione emorragica:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sì</li> <li>• No</li> </ul>	39.5% (n = 79) 60.5% (n = 121)

**VALORI ASSOLUTI DEI PARAMETRI CTP (CBF, CBV ed MTT) DI LESIONE TOTALE, CORE INFARTUALE E PENOMBRA ISCHEMICA DEI PAZIENTI CONSIDERATI COMPLESSIVAMENTE**

Come illustrato nella Tabella 2, i livelli medi di CBF nell'area lesionale totale erano pari a  $27.2 \pm 13.8$  ml/100gr/min. In questo contesto, i valori medi di CBF apparivano significativamente più bassi ( $p < 0.0001$ ; Mann-Witney) nel core infartuale ( $8.9 \pm 5.7$  ml/100gr/min) rispetto alla penombra ischemica ( $30.6 \pm 14.7$  ml/100gr/min). L'analisi dei valori assoluti rivelava che, mentre nel core infartuale i livelli di CBF erano ischemici, nella zona a rischio di infarto risultavano compatibili con quelli di penombra.

I livelli medi di CBV nell'area lesionale totale erano uguali a  $2.9 \pm 1.4$  ml/100gr. In tale ambito, i livelli medi di CBV erano significativamente inferiori ( $p < 0.0001$ ; t-test) nel core infartuale ( $1.2 \pm 0.6$  ml/100gr) rispetto alla penombra ischemica ( $3.2 \pm 1.5$  ml/100gr). La valutazione dei valori assoluti evidenziava livelli di CBV ridotti nel core infartuale e normali o aumentati nell'area di penombra.

I livelli medi di MTT nell'area lesionale totale erano di  $13.0 \pm 3.0$  secondi. I livelli medi di MTT nel core infartuale ( $17.3 \pm 4.0$  sec) risultavano significativamente più elevati ( $p < 0.0001$ ; Mann-Witney) di quelli misurati nella regione di penombra ( $12.5 \pm 3.1$  sec). I valori assoluti di MTT si dimostravano prolungati nel core infartuale e normali o accelerati nella penombra ischemica.

**Tabella 2:** Valori assoluti medi di CBF, CBV ed MTT di lesione totale, core e penombra.

	<b><u>CBF (ml/100g/min)</u></b>	<b><u>CBV (ml/100g)</u></b>	<b><u>MTT (sec)</u></b>
	mediana (IQR)	mediana (IQR)	mediana (IQR)
	media $\pm$ SD	media $\pm$ SD	media $\pm$ SD
<b><u>LESIONE TOTALE</u></b>	23.9 (IQR=19.0-28.0) $27.2 \pm 13.8$	2.6 (IQR=2.0-3.3) $2.9 \pm 1.4$	12.9 (IQR=11.1-14.9) $13.0 \pm 3.0$
<b><u>CORE INFARTUALE</u></b> *	7.7 (IQR=5.7-10.1) $8.9 \pm 5.7$ <sup>1</sup>	1.1 (IQR=0.8-1.4) $1.2 \pm 0.6$ <sup>1</sup>	17.0 (IQR=14.7-19.9) $17.3 \pm 4.0$ <sup>1</sup>
<b><u>PENOMBRA ISCHEMICA</u></b>	26.8 (IQR=20.6-36.1) $30.6 \pm 14.7$	2.9 (IQR=2.2-3.7) $3.2 \pm 1.5$	12.5 (IQR=10.3-14.6) $12.5 \pm 3.1$

\* volume con valori assoluti medi di CBF, CBV significativamente minori e con valori di MTT significativamente maggiori rispetto ai valori assoluti medi del volume di confronto (penombra ischemica). Livelli di significatività: <sup>1</sup>Mann-Witney,  $p < 0,0001$ .

I valori medi di CBF, CBV, ed MTT della ROI posizionata nel lato sano erano rispettivamente normali o iperperfusionali ( $67.1 \pm 26.5$  ml/100g/min), normali o aumentati ( $3.0 \pm 1.1$  mg/100g) e normali o diminuiti ( $4.2 \pm 0.8$  sec).

Complessivamente, i valori assoluti di CBV misurati nel core sono risultati appena superiori ( $1.2 \pm 0.6$  ml/100g) rispetto ai valori soglia riportati in letteratura (CBV 1.1 ml/100g) (Murphy 2006). I valori relativi di MTT dell'area di ipoperfusione totale sono risultati invece congruenti ( $> 145\%$  rispetto ai valori del lato controlaterale) con quanto precedentemente calcolato (Wintermark, 2006).

**VALORI ASSOLUTI DEI PARAMETRI CTP (CBF, CBV ed MTT) DI LESIONE TOTALE, CORE INFARTUALE E PENOMBRA ISCHEMICA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE A: CARICO TROMBOTICO (CBS) ED ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC)**

Le Tabelle 3, 4 e 5 riportano i livelli medi dei diversi parametri perfusionali nei pazienti raggruppati secondo il carico trombotico (CBS) e l'entità della circolazione collaterale di supplenza (rLMC).

**Tabella 3:** CBF nei pazienti raggruppati in base a: CBS ed rLMC

	<b>FLUSSO EMATICO CEREBRALE (CBF = ml/100g/min)</b>		
	<b><u>Les. TOTALE</u></b>	<b><u>CORE</u></b>	<b><u>PENOMBRA</u></b>
	mediana (IQR) media $\pm$ SD	mediana (IQR) media $\pm$ SD	mediana (IQR) media $\pm$ SD
<b><u>CBS</u></b>			
<i>-Pazienti con basso carico trombotico (good CBS)</i>	25.9 (IQR=20.0-32.2) 28.5 $\pm$ 13.1	8.0 (IQR=6.2-10.6) 9.4 $\pm$ 6.0	29.4 (IQR=21.7-38.3) 31.9 $\pm$ 14.2
<i>-Pazienti con altro carico trombotico (poor CBS)</i>	22.8 (IQR=17.4-31.0) 25.7 $\pm$ 14.4	6.9 (IQR=5.0-9.6) 8.5 $\pm$ 5.4	25.2 (IQR=19.0-35.6) 29.9 $\pm$ 15.2
<b><u>rLMC</u></b>			
<i>-Pazienti con buoni circoli collaterali (good rLMC)</i>	26.0 (IQR=20.1-33.6) 29.4 $\pm$ 14.8	8.1 (IQR=6.1-10.8) 9.5 $\pm$ 6.3	30.6 (IQR=22.5-38.2) 32.6 $\pm$ 15.9 *
<i>-Pazienti con scarsi circoli collaterali (poor rLMC)</i>	21.1 (IQR=15.3-26.9) 23.1 $\pm$ 10.6	6.4 (IQR=5.4-9.4) 8.1 $\pm$ 4.6	23.8 (IQR=19.2-31.6) 27.0 $\pm$ 11.6

\* $p < 0.05$ ; t-test

**Tabella 4: CBV nei pazienti raggruppati in base a: CBS ed rLMC**

	<b>VOLUME EMATICO CEREBRALE (CBV = ml/100g)</b>		
	<b><u>Les. TOTALE</u></b>	<b><u>CORE</u></b>	<b><u>PENOMBRA</u></b>
	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD
<b><u>CBS</u></b>			
-Pazienti con basso carico trombotico (good CBS)	2.6 (IQR=2.0-3.3) 2.9 ± 1.2	1.2 (IQR=0.9-1.4) 1.2 ± 0.5	2.9 (IQR=2.2-3.7) 3.1 ± 1.3
-Pazienti con altro carico trombotico (poor CBS)	2.5 (IQR=2.0-3.3) 2.9 ± 1.5	1.0 (IQR=0.8-1.4) 1.2 ± 0.7	2.8 (IQR=2.2-3.7) 3.3 ± 1.8
<b><u>rLMC</u></b>			
-Pazienti con buoni circoli collaterali (good rLMC)	2.7 (IQR=2.1-3.4) 3.0 ± 1.4	1.1 (IQR=0.9-1.4) 1.2 ± 0.5	2.9 (IQR=2.2-3.7) 3.2 ± 1.5
-Pazienti con scarsi circoli collaterali (poor rLMC)	2.4 (IQR=1.8-3.2) 2.7 ± 1.2	1.0 (IQR=0.8-1.4) 1.2 ± 0.7	2.8 (IQR=2.1-3.7) 3.2 ± 1.6

**Tabella 5: MTT nei pazienti raggruppati in base a: CBS ed rLMC**

	<b>TEMPO DI TRANSITO MEDIO (MTT = secondi)</b>		
	<b><u>Les. TOTALE</u></b>	<b><u>CORE</u></b>	<b><u>PENOMBRA</u></b>
	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD
<b><u>CBS</u></b>			
-Pazienti con basso carico trombotico (good CBS)	12.2 (IQR=10.1-13.6) 11.9 ± 2.8	16.6 (IQR=13.9-18.4) 16.3 ± 3.4	11.8 (IQR=9.6-13.6) 11.6 ± 3.0 *
-Pazienti con altro carico trombotico (poor CBS)	14.2 (IQR=12.0-15.9) 14.2 ± 2.8	18.5 (IQR=15.3-21.1) 18.3 ± 4.3	13.7 (IQR=11.7-15.4) 13.6 ± 2.9
<b><u>rLMC</u></b>			
-Pazienti con buoni circoli collaterali (good rLMC)	12.0 (IQR=10.2-14.1) 12.1 ± 3.0	16.7 (IQR=13.5-19.1) 16.7 ± 4.2	11.8 (IQR=9.8-13.7) 11.7 ± 3.2
-Pazienti con scarsi circoli collaterali (poor rLMC)	14.6 (IQR=12.7-15.9) 14.5 ± 2.3	18.0 (IQR=15.1-20.7) 18.1 ± 3.5	13.9 (IQR=12.4-15.3) 14.0 ± 2.4

\* $p < 0.01$ ; t-test

I livelli medi di CBF della penombra ischemica risultavano significativamente superiori ( $p < 0.05$ , t-test) nei pazienti con buona circolazione collaterale di supplenza rispetto a quelli con scarsi circoli collaterali. Non emergevano ulteriori differenze

statistiche relativamente alla circolazione collaterale per quel che concerne i valori medi di CBF, CBV e MTT calcolati nella lesione totale, nel core infartuale e nella penombra ischemica.

I valori medi di MTT della penombra risultavano significativamente più bassi nei pazienti con basso carico trombotico ( $p < 0.01$ ; t-test) rispetto a quelli con alto carico trombotico. Non emergevano ulteriori differenze statistiche fra pazienti con alto e basso carico trombotico per quel che concerne i valori medi di CBF, CBV e MTT calcolati nella lesione totale, nel core infartuale e nella penombra ischemica.

**VALORI ASSOLUTI DEI PARAMETRI CTP (CBF, CBV ed MTT) DI LESIONE TOTALE, CORE INFARTUALE E PENOMBRA ISCHEMICA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE A: STATO DI RICANALIZZAZIONE ED OUTCOME (MRS)**

Le Tabelle 6, 7 e 8 riportano i livelli medi dei diversi parametri perfusionali nei pazienti raggruppati secondo lo stato di ricanalizzazione e l'outcome (mRS).

**Tabella 6:** CBF nei pazienti raggruppati in base a: stato di ricanalizzazione e outcome

	<b>FLUSSO EMATICO CEREBRALE (CBF = ml/100g/min)</b>		
	<b><u>Les. TOTALE</u></b>	<b><u>CORE</u></b>	<b><u>PENOMBRA</u></b>
	mediana (IQR) media $\pm$ SD	mediana (IQR) media $\pm$ SD	mediana (IQR) media $\pm$ SD
<b><u>Stato di Ricanalizzazione</u></b>			
-Pazienti ricanalizzati	24.5 (IQR=19.5-31.9) 27.7 $\pm$ 13.6 *	7.8 (IQR=5.9-10.3) 9.1 $\pm$ 5.8	27.8 (IQR=21.4-36.5) 31.1 $\pm$ 14.5
-Pazienti non ricanalizzati	21.9 (IQR=16.3-31.7) 25.5 $\pm$ 14.1	6.6 (IQR=5.0-9.5) 8.4 $\pm$ 5.4	24.4 (IQR=18.0-35.9) 29.2 $\pm$ 15.6
<b><u>Outcome</u></b>			
-Buon outcome (mRS $\leq$ 2)	24.9 (IQR=20.8-32.2) 28.9 $\pm$ 14.4	8.3 (IQR=5.9-10.7) 9.5 $\pm$ 6.3	29.1 (IQR=21.7-38.0) 32.1 $\pm$ 15.2
-Cattivo outcome (mRS $\leq$ 2)	22.3 (IQR=16.2-23.9) 24.4 $\pm$ 12.2	7.1 (IQR=5.0-9.6) 8.4 $\pm$ 4.7	25.7 (IQR=18.3-34.2) 28.3 $\pm$ 13.7

\* $p < 0.05$ ; t-test

**Tabella 7: CBV nei pazienti raggruppati in base a: stato di ricanalizzazione e outcome**

	<b>VOLUME EMATICO CEREBRALE (CBV = ml/100g)</b>		
	<b><u>Les. TOTALE</u></b>	<b><u>CORE</u></b>	<b><u>PENOMBRA</u></b>
	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD
<b><u>Stato di Ricanalizzazione</u></b>			
-Pazienti ricanalizzati	2.6 (IQR=2.0-3.3) 2.9 ± 1.4	1.1 (IQR=0.8-1.4) 1.2 ± 0.6	2.9 (IQR=2.2-3.7) 3.2 ± 1.5
-Pazienti non ricanalizzati	2.4 (IQR=2.0-3.3) 2.9 ± 3.3	1.0 (IQR=0.8-1.4) 1.2 ± 0.6	2.8 (IQR=2.2-3.5) 3.2 ± 1.5
<b><u>Outcome</u></b>			
-Buon outcome (mRS ≤ 2)	2.7 (IQR=2.1-3.5) 3.0 ± 1.4	1.2 (IQR=0.9-1.5) 1.2 ± 0.5	2.9 (IQR=2.2-3.8) 3.2 ± 1.5
-Cattivo outcome (mRS > 2)	2.4 (IQR=1.9-3.2) 2.7 ± 1.3	0.9 (IQR=0.8-1.3) 1.2 ± 0.7	2.8 (IQR=2.2-3.4) 3.2 ± 1.6

**Tabella 8: MTT nei pazienti raggruppati in base a: stato di ricanalizzazione e outcome**

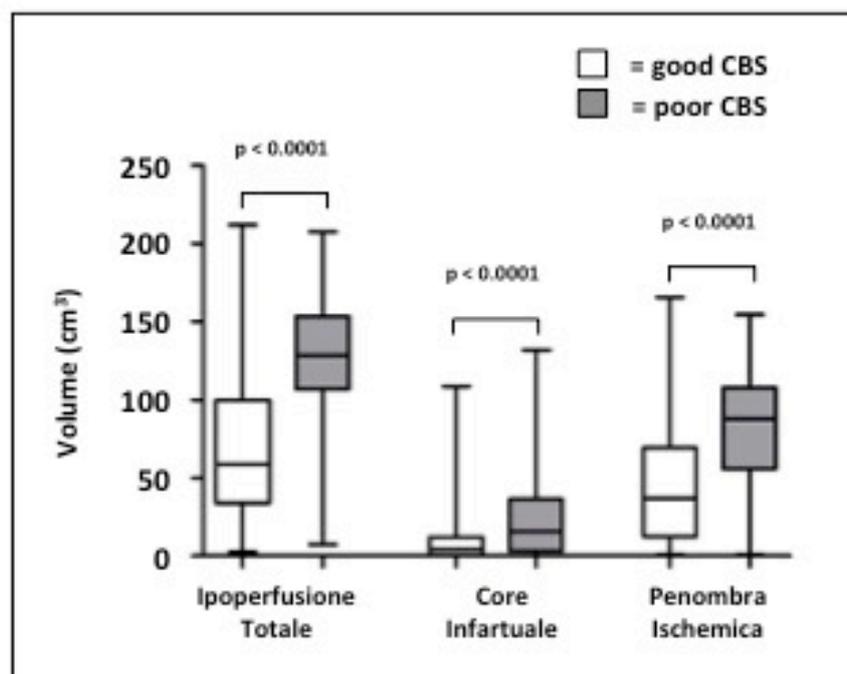
	<b>TEMPO DI TRANSITO MEDIO (MTT = secondi)</b>		
	<b><u>Les. TOTALE</u></b>	<b><u>CORE</u></b>	<b><u>PENOMBRA</u></b>
	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD	mediana (IQR) media ± SD
<b><u>Stato di Ricanalizzazione</u></b>			
-Pazienti ricanalizzati	12.6 (IQR=11.0-14.3) 12.5 ± 2.8	16.8 (IQR=14.5-19.6) 16.9 ± 4.0	12.3 (IQR=10.1-14.0) 12.1 ± 3.0 *
-Pazienti non ricanalizzati	14.8 (IQR=11.7-16.4) 14.4 ± 3.2	18.2 (IQR=15.8-20.9) 18.3 ± 3.8	13.8 (IQR=11.3-15.5) 13.8 ± 3.3
<b><u>Outcome</u></b>			
-Buon outcome (mRS ≤ 2)	12.3 (IQR=10.5-14.1) 12.2 ± 3.0	16.7 (IQR=13.9-19.8) 16.8 ± 4.2	11.9 (IQR=9.9-13.7) 11.8 ± 3.3
-Cattivo outcome (mRS > 2)	14.3 (IQR=12.2-15.9) 14.1 ± 2.7	17.5 (IQR=15.4-20.0) 17.9 ± 3.6	13.7 (IQR=11.8-15.4) 13.6 ± 2.6

\*p<0.05; t-test

I valori medi di CBF della lesione totale risultavano significativamente maggiori mentre i valori medi di MTT della penombra risultavano significativamente più bassi nei pazienti ricanalizzati ( $p < 0.05$ ; t-test per entrambi) rispetto a quelli in cui l'occlusione era persistente. Non emergevano ulteriori differenze statistiche fra pazienti ricanalizzati e non ricanalizzati e nei pazienti con outcome favorevole rispetto a quelli con outcome sfavorevole per quel che concerne i valori medi di CBF, CBV e MTT calcolati nelle 3 differenti ROI analizzate.

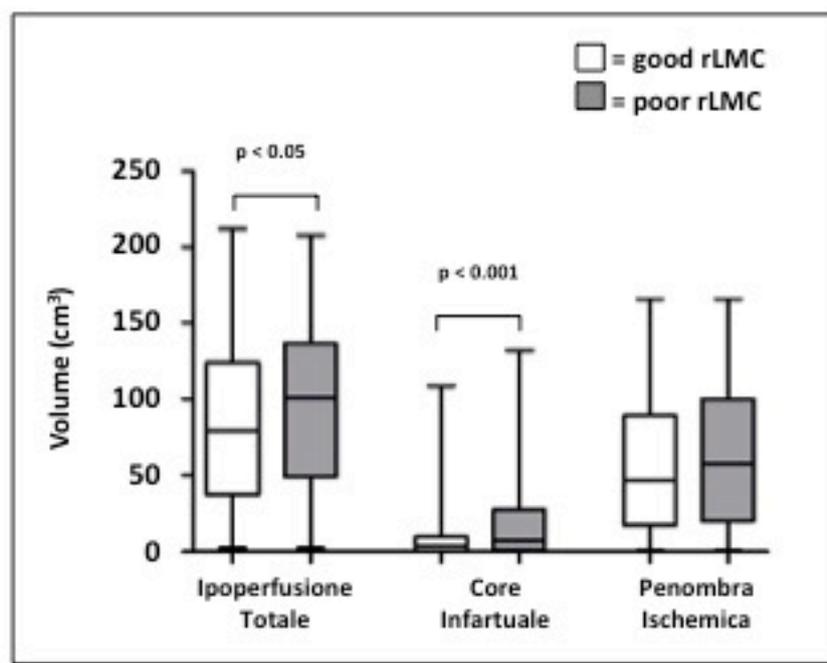
**ANALISI VOLUMETRICA DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE A CARICO TROMBOTICO (CBS) ED ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC)**

Come mostrato nella Figura 31, il volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica erano significativamente inferiori ( $p < 0.0001$ ; Mann-Witney) nei pazienti con basso carico trombotico ( $70.5 \pm 48.9 \text{ cm}^3$ ,  $10.1 \pm 15.8 \text{ cm}^3$  e  $45.7 \pm 38.1 \text{ cm}^3$ , rispettivamente) rispetto a quelli con alto carico trombotico ( $129.7 \pm 34.1 \text{ cm}^3$ ,  $23.5 \pm 27.4 \text{ cm}^3$  e  $79.3 \pm 38.8 \text{ cm}^3$ , rispettivamente).



**Figura 31** : Box plot relativi al volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica, osservati nei pazienti con basso e con alto carico trombotico

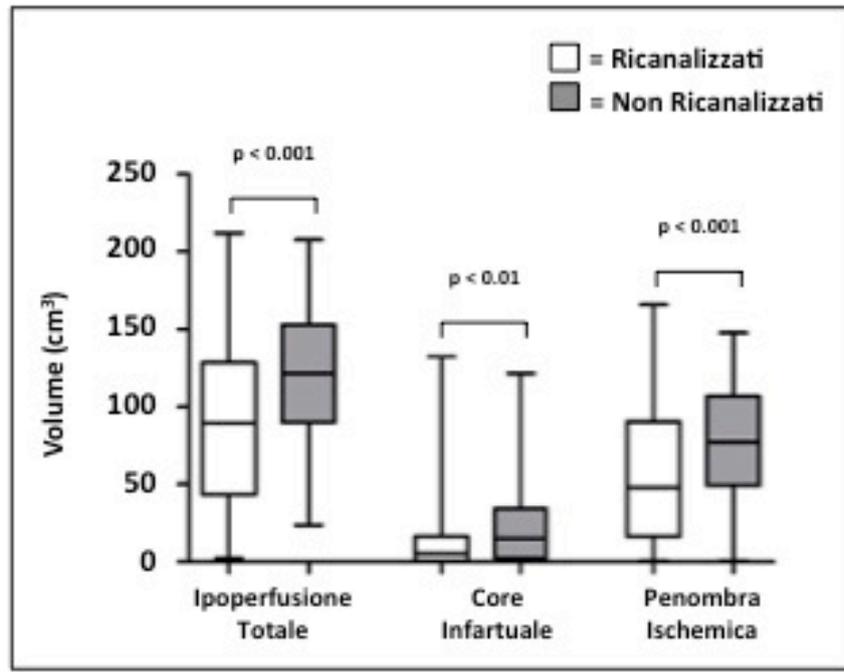
Come evidenziato nella Figura 32, le dimensioni della lesione totale e del core infartuale si dimostravano significativamente più piccole ( $p < 0.05$  e  $p < 0.001$ , rispettivamente; Mann-Witney) nei pazienti con buona circolazione collaterale di compenso ( $81.8 \pm 51.6 \text{ cm}^3$  e  $8.7 \pm 15.0 \text{ cm}^3$ , rispettivamente) rispetto a quelli con scarsi circoli collaterali ( $127.4 \pm 37.8 \text{ cm}^3$  e  $30.2 \pm 27.9 \text{ cm}^3$ , rispettivamente). Nessuna differenza statistica compariva per il volume della penombra in queste due categorie di pazienti.



*Figura 32* Box plot relativi al volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica, osservati nei pazienti con buona e scarsa circolazione collaterale di compenso

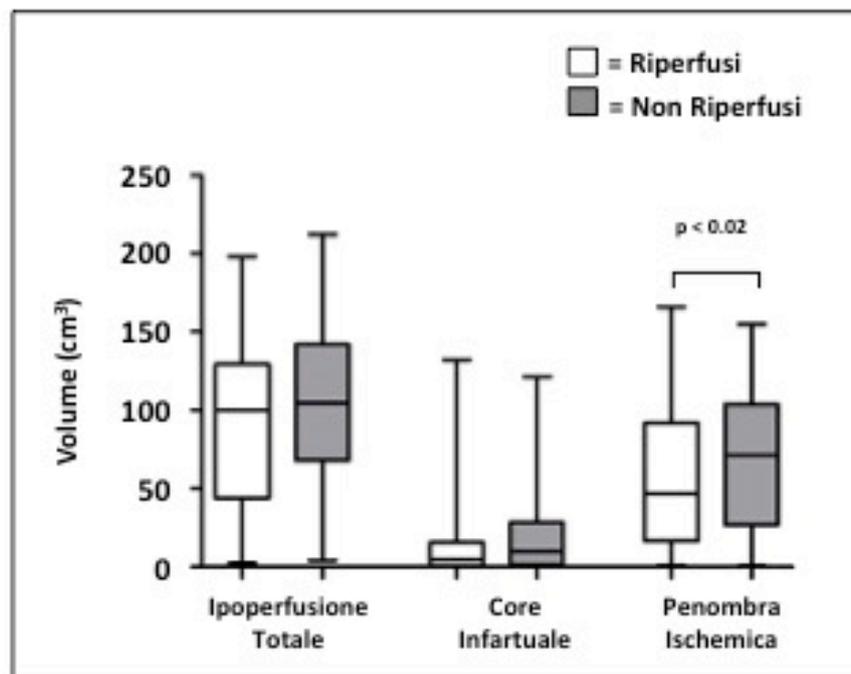
### ANALISI VOLUMETRICA DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE ALLO STATO DI RICANALIZZAZIONE E DI RIPERFUSIONE

Come mostrato nella Figura 33, il volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica erano significativamente inferiori ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  e  $p < 0.001$ , rispettivamente; Mann-Witney) nei pazienti ricanalizzati ( $88.1 \pm 53.5 \text{ cm}^3$ ,  $13.6 \pm 20.3 \text{ cm}^3$  e  $53.9 \pm 41.4 \text{ cm}^3$ , rispettivamente) rispetto a quelli con occlusione persistente ( $117.5 \pm 43.2 \text{ cm}^3$ ,  $22.4 \pm 26.5 \text{ cm}^3$  e  $76.3 \pm 36.5 \text{ cm}^3$ , rispettivamente).



**Figura 33** : Box plot relativi al volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica, osservati nei pazienti ricanalizzati e con occlusione persistente

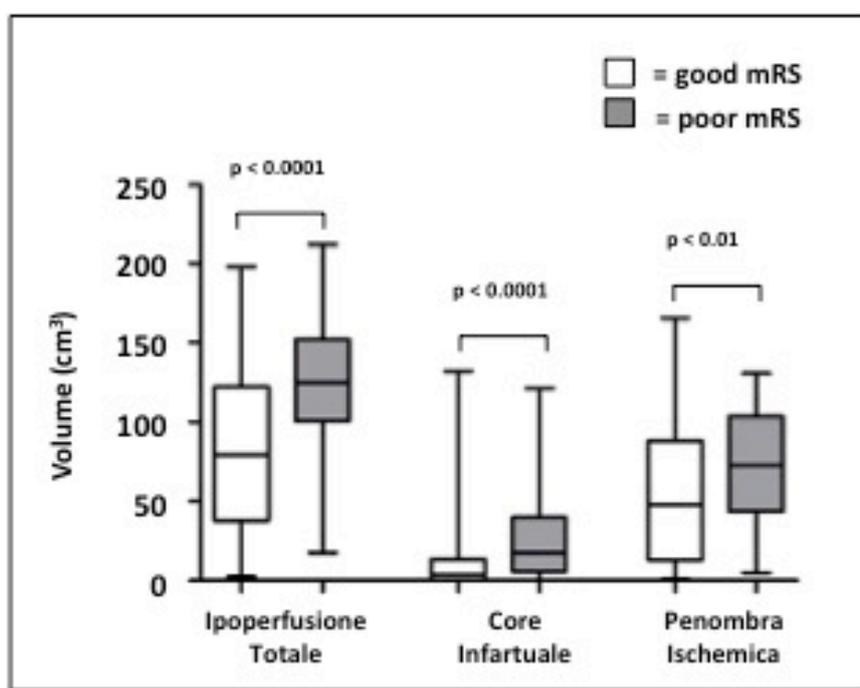
Come evidenziato nella Figura 34, le dimensioni della penombra risultavano significativamente più piccole ( $p < 0.02$ ; Mann-Witney) nei pazienti riperfusi ( $81.8 \pm 51.6 \text{ cm}^3$ ) rispetto a quelli non riperfusi ( $127.4 \pm 37.8 \text{ cm}^3$ ). Nessuna differenza statistica compariva per il volume della lesione totale e del core infartuale in queste due categorie di pazienti.



**Figura 34** : Box plot relativi al volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica, osservati nei pazienti riperfusi e non riperfusi

## ANALISI VOLUMETRICA DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA DEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE ALL'OUTCOME CLINICO

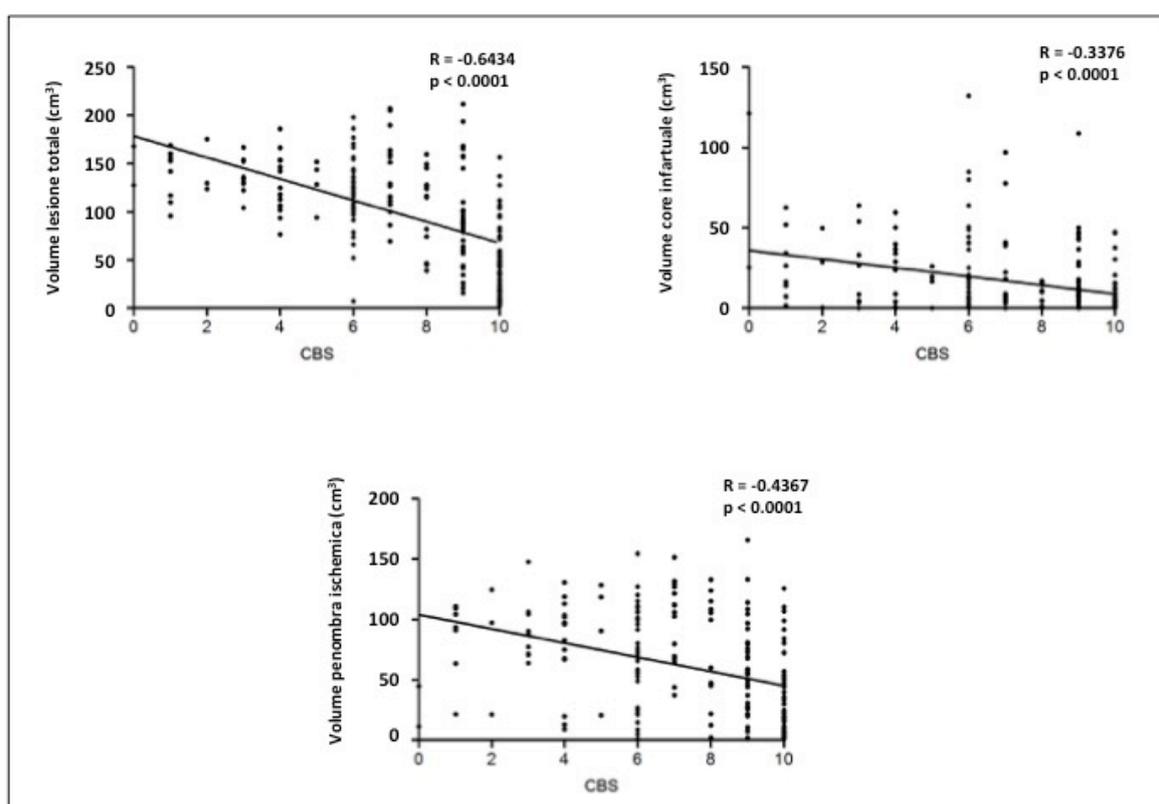
Come evidenziato nella Figura 35, le dimensioni della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica si dimostravano significativamente più piccole ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  e  $p < 0.01$ , rispettivamente; Mann-Witney) nei pazienti con outcome favorevole ( $66.9 \pm 47.5 \text{ cm}^3$  e  $8.5 \pm 12.8 \text{ cm}^3$ , rispettivamente) rispetto a quelli con outcome sfavorevole ( $109.0 \pm 49.7 \text{ cm}^3$  e  $34.8 \pm 38.0 \text{ cm}^3$ , rispettivamente).



*Figura 35 : Box plot relativi al volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica, osservati nei pazienti riperfusi e non riperfusi*

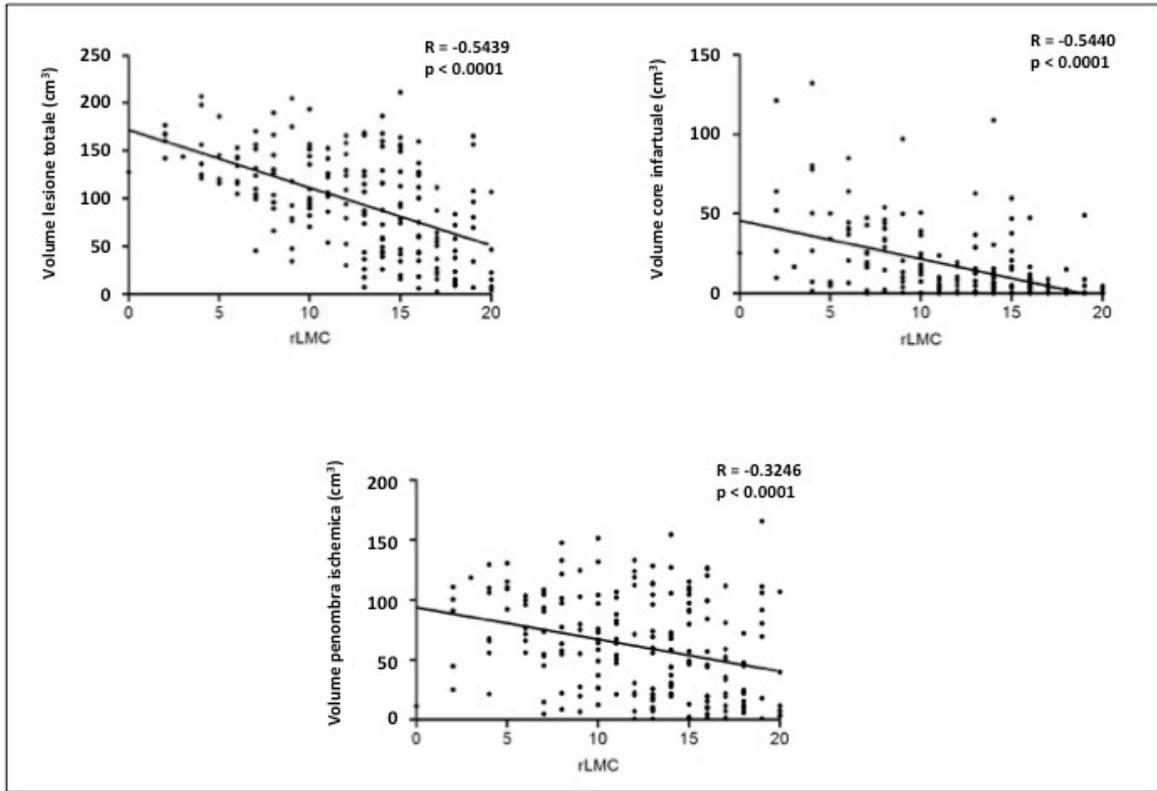
**CORRELAZIONE DEI VOLUMI DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA CON IL CARICO TROMBOTICO (CBS) E L'ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC) NEI PAZIENTI CONSIDERATI COMPLESSIVAMENTE**

I volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica risultavano inversamente correlati ( $p < 0.0001$ ) con il carico trombotico (Fig. 36).



**Figura 36:** Correlazioni dei volumi di lesione totale, core e penombra con il carico trombotico.

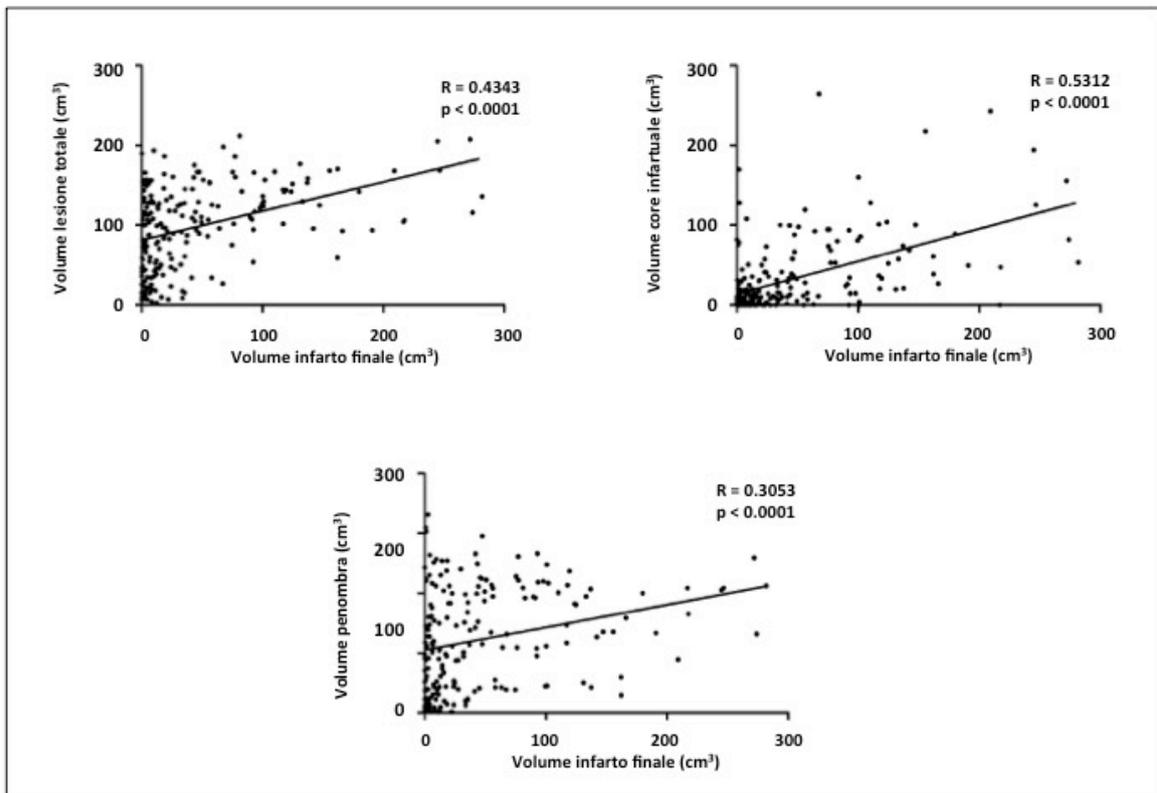
I volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica risultavano inversamente correlati ( $p < 0.0001$ ) anche con l'entità della circolazione collaterale di compenso (Fig. 37).



**Figura 37:** Correlazioni dei volumi di lesione totale, core e penombra con l'entità dei circoli collaterali.

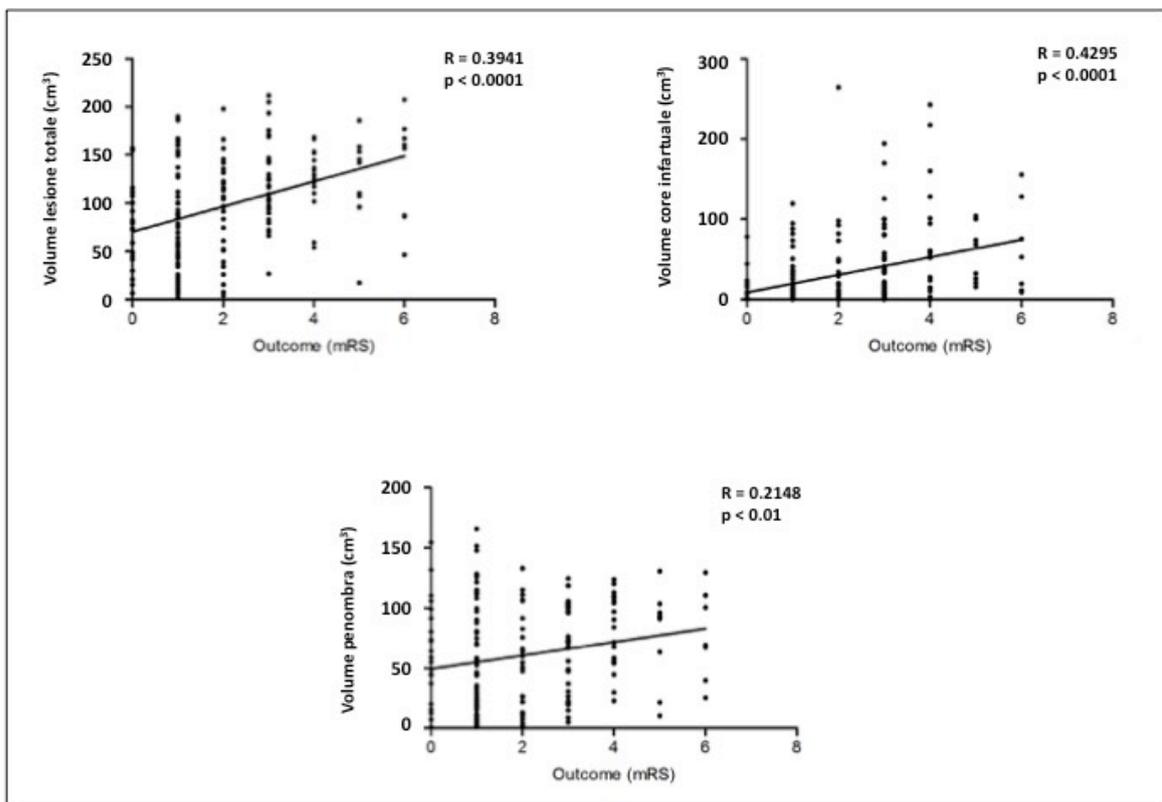
**CORRELAZIONE DEI VOLUMI DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA CON IL VOLUME DELL'INFARTO FINALE E L'OUTCOME CLINICO (mRS) NEI PAZIENTI CONSIDERATI COMPLESSIVAMENTE**

I volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica risultavano positivamente correlati ( $p < 0.0001$ ) con il volume dell'infarto finale (Fig. 38).



*Figura 38: Correlazioni dei volumi di lesione totale, core e penombra con il volume dell'infarto finale*

Un'associazione positiva esisteva anche fra i volumi della lesione totale e del core infartuale ( $p < 0.05$  e  $p < 0.02$ , rispettivamente) e la mRS (Fig. 39).



**Figura 39:** Correlazioni dei volumi di lesione totale, core e penombra con la mRS.

**CORRELAZIONE DEI VOLUMI DI LESIONE TOTALE, CORE E PENOMBRA CON IL CARICO TROMBOTICO (CBS), L'ENTITA' DELLA CIRCOLAZIONE COLLATERALE DI SUPPLENZA (rLMC) E CON IL VOLUME DELL'INFARTO FINALE E L'OUTCOME (MRS) NEI PAZIENTI CATEGORIZZATI IN BASE ALLO STATO DI RICANALIZZAZIONE E DI RIPERFUSIONE**

*Tabella 6: correlazione dei volumi (lesione totale, core e penombra) con CBS, rLMC, volume dell'infarto finale e mRS, nei pazienti suddivisi in base allo stato di ricanalizzazione e riperfusione.*

	<i><u>VOLUME LESIONE TOTALE</u></i>	<i><u>VOLUME CORE</u></i>	<i><u>VOLUME PENOMBRA</u></i>
<b>Paz. Ricanalizzati</b>			
<b>CBS</b>	R = -0.6921; p<0.0001	R = -0.3024; p<0.001	R = -0.4616; p<0.0001
<b>rLMC</b>	R = -0.5120; p<0.0001	R = -0.5394; p<0.0001	R = -0.2924; p<0.001
<b>Vol. Infarto finale</b>	R = 0.3471; p<0.0001	R = 0.5062; p<0.0001	R = 0.2573; p<0.01
<b>mRS</b>	R = 0.3124; p<0.0001	R = 0.3989; p<0.0001	R = 0.1586; p = 0.0534
<b>Paz. Non Ricanalizzati</b>			
<b>CBS</b>	R = -0.2425; p=0.0897	R = -0.3288; p<0.05	R = -0.1666; p = 0.2475
<b>rLMC</b>	R = -0.5550; p<0.0001	R = -0.4979; p<0.001	R = -0.3122; p<0.05
<b>Vol. Infarto finale</b>	R = 0.4653; p<0.001	R = 0.4602; p<0.001	R = 0.2481; p = 0.0823
<b>mRS</b>	R = 0.4522; p<0.01	R = 0.3810; p<0.01	R = 0.1688; p = 0.2515
<b>Paz. Riperfusi</b>			
<b>CBS</b>	R = -0.7294; p<0.0001	R = -0.3087; p<0.01	R = -0.4539; p<0.0001
<b>rLMC</b>	R = -0.5859; p<0.0001	R = -0.4952; p<0.0001	R = -0.3130; p<0.01
<b>Vol. Infarto finale</b>	R = 0.4308; p<0.0001	R = 0.5058; p<0.0001	R = 0.2484; p<0.05
<b>mRS</b>	R = 0.4287; p<0.0001	R = 0.3739; p<0.001	R = 0.1790; p = 0.0826
<b>Paz. Non Riperfusi</b>			
<b>CBS</b>	R = -0.5429; p<0.0001	R = -0.3217; p<0.01	R = -0.3807; p<0.0001
<b>rLMC</b>	R = -0.5079; p<0.0001	R = -0.5493; p<0.0001	R = -0.3081; p<0.01
<b>Vol. Infarto finale</b>	R = 0.4175; p<0.0001	R = 0.5312; p<0.0001	R = 0.2939; p<0.01
<b>mRS</b>	R = 0.3456; p<0.001	R = 0.4410; p<0.0001	R = 0.1625; p = 0.1026

*Livelli di significatività: p<0.05 (Spearman).*

La Tabella 6 illustra l'associazione tra i volumi di lesione totale, core infartuale e penombra ischemica con il carico trombotico (CBS) e l'entità dei circoli collaterali (rLMC) e quindi con il volume dell'infarto finale e l'outcome clinico (mRS), nei pazienti suddivisi in base allo stato di ricanalizzazione e riperfusione.

I volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica nei pazienti ricanalizzati risultavano inversamente correlati con il carico trombotico ( $p < 0.0001$ ) ed un buon livello di circoli collaterali ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  e  $p < 0.001$ , rispettivamente).

Il volume del core infartuale nei pazienti non ricanalizzati risultava inversamente correlato al carico trombotico ( $p < 0.05$ ). In questi pazienti inoltre, i volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica risultavano inversamente correlati al livello di circoli collaterali ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.001$  e  $p < 0.05$ , rispettivamente).

I volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica nei pazienti ricanalizzati risultavano positivamente associati con il volume dell'infarto finale ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  e  $p < 0.01$ , rispettivamente). In questi pazienti un'associazione positiva esisteva anche fra i volumi della lesione totale e del core infartuale e la mRS ( $p < 0.0001$ ).

Nei pazienti non ricanalizzati infine, un'associazione positiva esisteva anche fra i volumi della lesione totale e del core infartuale ed il volume dell'infarto finale ( $p < 0.001$ ) e la mRS ( $p < 0.01$ ).

Sia nei pazienti riperfusi, sia nei pazienti non riperfusi, i volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica risultavano inversamente correlati con il carico trombotico ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.01$  e  $p < 0.0001$ , rispettivamente nei pazienti riperfusi;  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.01$  e  $p < 0.0001$ , rispettivamente nei pazienti non riperfusi) ed il livello di circoli collaterali ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  e  $p < 0.01$ , rispettivamente sia nei pazienti riperfusi, sia nei pazienti non riperfusi).

I volumi della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica presentavano invece, sia nei pazienti riperfusi, sia nei pazienti non riperfusi, un'associazione positiva con il volume dell'infarto finale ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  e  $p < 0.05$ , rispettivamente nei pazienti riperfusi;  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  e  $p < 0.01$ , rispettivamente nei pazienti non riperfusi). Un'associazione positiva esisteva, indipendentemente dalla riperfusione, anche fra i volumi della lesione totale e del core infartuale e la mRS ( $p < 0.001$  e  $p < 0.0001$ , rispettivamente).

## **5. DISCUSSIONE**

In questo studio abbiamo analizzato i valori di CBF, CBV, MTT, ed il volume del core infartuale, della penombra ischemica e della lesione totale all'esordio, per valutare la corrispondenza tra i dati ottenuti secondo il nostro approccio metodologico (basato su un'analisi visiva di mappe perfusionali ottenute con un software di analisi che utilizza un algoritmo di deconvoluzione "delay-sensitive") ed i valori che dal punto di vista fisiopatologico caratterizzano i parametri emodinamici nell'ictus ischemico acuto secondo quanto è attualmente disponibile in letteratura.

Tali parametri sono poi stati confrontati e messi in relazione:

- al carico trombotico (CBS)
- allo stato dei circoli collaterali leptomeningei di compenso (rLMC)
- alla ricanalizzazione
- alla riperfusione
- al volume dell'infarto finale
- alla disabilità residua a 3 mesi (mRS)

per verificare se e quale di questi aveva il maggior potere predittivo sulla prognosi dei pazienti affetti da ictus ischemico acuto.

In ogni caso i nostri dati dimostrano che la CTP è una tecnica affidabile per quel che riguarda lo studio dell'emodinamica cerebrale.

Infatti i valori di CBF, CBV ed MTT ottenuti nell'area controlaterale a quella lesionale disposta nel tessuto apparentemente sano rientravano sostanzialmente all'interno dell'intervallo fisiologico di normalità (Furlan et al, 1996; Calamante et al, 2000; Eastwood et al, 2002; Wintermark 2002).

Come atteso, sulla base delle numerose precedenti pubblicazioni sull'argomento (Eastwood et al, 2002; Wintermark et al, 2002a; Wintermark et al, 2002b; Schaefer et al, 2006; Wintermark et al, 2006; Murphy et al, 2006; Wintermark et al, 2007; Tan et al 2007; Murphy et al, 2008), i valori di CBF e CBV risultavano superiori e quelli di MTT inferiori, nella zona di penombra ischemica rispetto al core infartuale.

I valori assoluti di CBV misurati nel core sono risultati appena superiori ( $1.2 \pm 0.6$  ml/100g) rispetto ai valori soglia riportati in letteratura (CBV 1.1 ml/100g) (Murphy 2006). I valori relativi di MTT dell'area di ipoperfusione totale sono risultati invece

congruenti (>145% rispetto ai valori del lato controlaterale) con quanto precedentemente calcolato (Wintermark, 2006).

Questo sottolinea pertanto come l'analisi visiva delle mappe attraverso l'approccio metodologico da noi utilizzato sia in grado di identificare in maniera accurata la lesione totale (individuata nelle mappe di MTT) e sostanzialmente (con solo una lieve sovrastima) anche il core infartuale (individuato nelle mappe di CBV) poiché le regioni di tessuto con valori di CBV al di sopra della soglia di infarto incluse all'interno dell'area da noi identificata come core sono nel complesso del tutto trascurabili.

I nostri risultati evidenziavano inoltre che i pazienti caratterizzati da un buono stato di circoli collaterali e da un basso carico trombotico presentavano assai modeste differenze nei valori perfusionali assoluti rispetto a quelli con scarsa circolazione collaterale ed alto carico trombotico. Solo i livelli di CBF e di MTT misurati nelle aree di penombra erano infatti lievemente migliori (ovvero il CBF maggiore e l'MTT minore) rispettivamente nei pazienti dotati di una buona circolazione collaterale e in quelli con basso carico trombotico.

Allo stesso modo, modeste differenze nei valori perfusionali assoluti sono state riscontrate anche nei pazienti ricanalizzati rispetto a quelli che rimanevano occlusi. Infatti, solo i valori di CBF dell'area totale di ipoperfusione ed i valori di MTT della penombra ischemica risultavano leggermente più favorevoli nei pazienti ricanalizzati. Le scarse differenze emerse per i valori perfusionali fra pazienti ricanalizzati ed occlusi probabilmente deriva dal fatto che è la riperfusione e non la ricanalizzazione il parametro più adeguato per prevedere l'infarto finale nei pazienti con ictus ischemico acuto (Soares et al 2009; Soares et al, 2010).

I risultati più importanti del nostro studio sono comunque quelli riguardanti il rapporto fra il volume delle ROI esplorate (ipoperfusione totale, core, penombra ischemica) e:

- il carico trombotico e lo stato dei circoli collaterali leptomeningei (parametri caratterizzanti la fisiopatologia dell'evento ischemico) condizioni presenti all'esordio e contemporaneamente predittori di outcome)
- la ricanalizzazione e la riperfusione (parametri legati all'esito degli interventi terapeutici)

- il volume dell'infarto finale e la disabilità (indicatori di outcome a lungo termine).

L'ampiezza della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica, era infatti minore nei pazienti con basso carico trombotico rispetto a quelli con carico trombotico elevato. Analogamente, il volume della lesione totale e del core infartuale era più piccolo nei pazienti dotati di buona circolazione collaterale leptomeningea.

Questi risultati sono rafforzati ulteriormente dal riscontro di una correlazione inversa tra i volumi delle 3 diverse ROI analizzate con il carico trombotico da un lato e l'entità dei circoli collaterali di compenso dall'altro.

La relazione esistente tra volumi analizzati, CBS e rLMC è particolarmente importante se si considera che entrambi questi parametri descrittivi del paradigma fisiopatologico ed emodinamico legato all'evento ischemico sono a loro volta importanti indicatori prognostici (Puetz et al, 2008; Menon et al, 2011).

L'estensione della lesione totale del core infartuale e della penombra erano inoltre minori nei pazienti ricanalizzati rispetto a quelli con occlusione persistente; mentre nei pazienti riperfusi solo il volume della penombra risultava minore in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti non riperfusi.

L'analisi delle relazioni tra i volumi CTP, il CBS e l'rLMC (che, come già ricordato, oltre a descrivere importanti aspetti fisiopatologici sono anche indicatori prognostici) ed il volume dell'infarto finale e la mRS (indicatori di outcome rispettivamente radiologico e clinico) nei pazienti suddivisi in base allo stato di ricanalizzazione ed allo stato di riperfusione ha evidenziato come il più forte predittore di outcome tra i 3 volumi sia comunque rappresentato dal core infartuale.

Dato che il core è identificato nella mappa di CBV essa si conferma pertanto uno strumento affidabile nel descrivere la condizione ed il destino del tessuto ischemico.

Infine, i volumi di lesione totale, core e penombra sono risultati minori nei pazienti con outcome favorevole rispetto a quelli con outcome sfavorevole e correlavano significativamente con la mRS. D'altra parte, tutti i volumi calcolati si associavano significativamente al volume dell'infarto finale.

Tali dati riflettono in gran parte quelli indicati dalla letteratura dove il volume della lesione totale, del core infartuale e della penombra ischemica dimostrano un forte potere

prognostico (Kim et al, 2009 Kim et al, 2010; Wintermark et al, 2002a; Aviv et al, 2007; Lee et al, 2008) e un'altrettanta pronunciata capacità predittiva nei confronti dell'infarto finale determinato con metodiche TC e DWI (Parsons et al, 2005; Muir et al, 2006; Wintermark et al, 2006; Schaefer et al, 2006; Murphy et al, 2006 Tan et al 2007; Lin et al, 2008).

Il nostro studio presenta le seguenti limitazioni principali:

1. La valutazione delle mappe CTP è stata effettuata con uno spessore totale di 4 cm e non su tutto l'encefalo, restringendo così la copertura anatomica degli studi CTP;
2. La differenza fra soglie perfusionali corticali e sottocorticali non è stata considerata (Murphy et al, 2006; Murphy et al, 2008) rendendo così meno attendibile la valutazione dei valori medi calcolati nelle varie ROI selezionate
3. la reale capacità della TC perfusionale nel fornire valori quantitativi di CBF, CBV e MTT non è ancora accertata, a fronte dell'estrema variabilità nella quantificazione dei parametri perfusionali che si registra utilizzando software di elaborazione diversi disponibili sul mercato per la medesima sorgente di immagini (Kudo et al, 2010; Zussman et al, 2011);
4. la quantificazione dei parametri perfusionali resa possibile dall'algoritmo di deconvoluzione è operatore dipendente, in quanto richiede la scelta di un'AIF e di una VOF appropriate, per evitare effetti di volume parziale con conseguente sovrastima dei parametri perfusionali. Per evitare ciò abbiamo posizionato le ROI arteriosa e venosa secondo la metodologia suggerita in letteratura (Eastwood et al, 2002), ma, non in tutti i pazienti sono disponibili AIF adeguate, come in caso di iniezione di un bolo di m.d.c. sub-ottimale o troppo lento, aritmie cardiache o altre cause di riduzione della gittata cardiaca, stenosi serrate a monte del circolo cerebrale che comportano un ritardo nell'arrivo del m.d.c. e di conseguenza una curva concentrazione-tempo arteriosa non adeguata alla genesi di mappe CTP valide mediante algoritmo di deconvoluzione (Lui et al, 2010);
5. l'iniezione e.v. di mezzo di contrasto iodato non ionico e l'assorbimento di radiazioni da parte del paziente, anche se è stato dimostrato che, l'iniezione e.v. di m.d.c. è comunque sicura in condizioni di emergenza per il basso tasso di reazioni avverse e che, la dose di radiazioni erogata da un esame TC perfusionale è solo di poco superiore a quella erogata da una TC standard del cranio (Wintermark et al, 2002).

In conclusione, in questo studio abbiamo applicato sistematicamente un approccio di tipo topografico necessario per definire lesione ischemica totale, core infartuale e penombra ischemica nelle immagini CTP, in modo da ottenere i valori parametrici assoluti ed il volume delle regioni che rappresentano e descrivono la fisiopatologia dell'ictus ischemico acuto.

Nonostante un approccio di questo tipo, basato sull'utilizzo del mismatch CBF o MTT - CBV, sia oramai ritenuto superato in luogo di una migliore descrizione dei parametri emodinamici da parte delle mappe di Tmax e CBF e quindi del mismatch Tmax - CBF (Olivot et al, 2009; Bivard et al, 2011; Campbell et al, 2011; Kamalian et al, 2011; Campbell et al, 2012; Lin et al, 2013; Bivard et al, 2013; Lin et al, 2014; Campbell et al, 2015; Menon et al, 2015; Bivard et al, 2015; Dehkharghani et al, 2015), i nostri dati sembrano confermare la validità di un'analisi fondata su questo tipo di modello (il "classico" mismatch CBF/MTT - CBV).

I livelli perfusionali ottenuti nel core infartuale e nella penombra ischemica erano infatti sostanzialmente corrispondenti a quelli attesi in accordo con i valori soglia attualmente riconosciuti in letteratura, indicando che le aree da noi selezionate rappresentavano effettivamente le due diverse zone in cui notoriamente è divisa l'area ischemica (Kidwell et al, 2000). Poiché il core infartuale è stato disegnato sulla mappa di CBV e la penombra ischemica su quella di MTT, che è praticamente sovrapponibile alla mappa di CBF, ciò significa che il deficit CBV costituisce con buona approssimazione il core infartuale, il difetto CBF o MTT la lesione ischemica totale e pertanto il mismatch CBF o MTT - CBV la penombra ischemica.

La correlazione dei dati perfusionali (ottenuti attraverso il nostro approccio metodologico), con importanti indicatori fisiopatologici e prognostici di tipo clinico e radiologico, sottolinea inoltre la capacità di questo tipo di analisi nel predire l'esito clinico dei pazienti con ictus ischemico acuto.

La CTP sembra rivelarsi di fatto un predittore di outcome, in grado di descrivere e correlare, tra l'altro, con paradigmi fisiopatologici quali il carico trombotico e lo stato della circolazione collaterale di supplenza, a loro volta noti e largamente accettati indicatori prognostici.

La dimostrazione inoltre, che l'outcome dipende dall'estensione dell'ipoperfusione totale, del core infartuale e della penombra ma non dalla severità

dell'ipoperfusione che si realizza nel loro contesto, suggerisce ancora una volta come l'analisi visiva delle mappe CTP sembri essere uno strumento utile per valutare le condizioni emodinamiche nei pazienti con ictus cerebrale acuto, in quanto per determinare la prognosi di tali pazienti non sembra essere fondamentale la misurazione dei valori assoluti.

Prese nel loro complesso, tutte queste considerazioni risultano particolarmente rilevanti soprattutto in un contesto di pratica clinica quotidiana.

Attualmente infatti, nella maggior parte delle realtà nazionali ed europee le capacità di analisi risultano ancora fortemente limitate dallo scarso adeguamento tecnologico e dalla scarsa disponibilità dei più sofisticati ed aggiornati software di analisi. In molti Centri infatti, il ricorso a software basati su algoritmi di analisi delay-sensitive in grado di descrivere esclusivamente i classici parametri perfusionali (CBF, CBV, MTT) rappresenta l'unica possibilità di studio delle variabili emodinamiche cerebrali in corso di stroke ischemico acuto. Nell'attesa che vengano messi in campo gli sforzi economici e culturali orientati nella direzione tracciata dalle recenti acquisizioni scientifiche in tale ambito, la rivalutazione e l'utilizzo di strumenti già largamente disponibili (e come dimostrato nel complesso adeguati a rispondere alla maggior parte dei quesiti clinici) si pone nell'ottica di perseguire uno dei principali obiettivi del Neuroimaging avanzato applicato alla clinica della patologia cerebrovascolare acuta ovvero, avvicinare il maggior numero possibile di pazienti alle terapie di ri-perfusione, nella maniera il più possibile consapevole e quindi sicura, attraverso una migliore selezione dei candidati, al fine di estendere il numero complessivo di pazienti trattati e con outcome favorevole (Goyal et al, 2013; Toni et al, 2015).

In ogni caso, futuri studi coinvolgenti una sempre più larga casistica di pazienti saranno utili per chiarire la reale consistenza dei nostri risultati in modo da stabilire il vero ruolo della CTP nella patologia ischemica acuta.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

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. Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke.* 2010; 41(9):1996-2000.
3. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1994; 25: 1901-1914.
4. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007; 38(5):1655-711.
5. 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.
6. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004; 351(21):2170-8.
7. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, Kase CS. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2013 Jul;12(7):689-705.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L R, Donnan G A, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27:502–508.
9. Angermaier A, Khaw AV, Kirsch M, Kessler C, Langner S. Influence of Recanalization and Time of Cerebral Ischemia on Tissue Outcome after

- Endovascular Stroke Treatment on Computed Tomography Perfusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(10):2306-12.
10. Angermaier A, Khaw AV, Kirsch M, Kessler C, Langner S. Influence of Recanalization and Time of Cerebral Ischemia on Tissue Outcome after Endovascular Stroke Treatment on Computed Tomography Perfusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(10):2306-12.
  11. Argentino C, De Michele M, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti, ML, Cavalletti C, Sette G, Falcou A, Bastianello S and Bozzao L. Posterior circulation infarcts simulating anterior circulation stroke. Perspective of the acute phase. *Stroke.* 1996; 27:1306-1309.
  12. 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.
  13. Ay, H., Furie, K. L., Singhal, A., Smith, W. S., Sorensen, A. G. and Koroshetz, W. J, An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of Neurology.* 2005; 58:688–697.
  14. Baird AE, Lövblad KO, Dashe JF, Connor A, Burzynski C, Schlaug G, Straroselskaya I, Edelman RR, Warach S. Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Nov-Dec;10(6):441-82000.
  15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991; 337: 1521-1526.
  16. Barber, P.A., Demchuk, A.M., Zhang, J., Buchan, A.M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic Therapy. *The Lancet.* 2000; 355:1670-74.
  17. Baron et al, 1999). Baron JC: Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis.* 1999; 9: 193–201.
  18. Bivard A, McElduff P, Spratt N, Levi C, Parsons M. Defining the Extent of Irreversible Brain Ischemia Using Perfusion Computed Tomography. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31:238–245.
  19. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, McElduff P, Miteff F, Spratt NJ, Bateman G, Donnan G, Davis S, Parsons M. Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis. *Brain.* 2015; 138(Pt 7):1919-31.
  20. Bivard A, Levi C, Spratt N, Parsons M. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology.* 2013; 267(2):543-50.

21. Bivard A, Parsons M. ASPECTaSaurus (a dinosaur)? *Int J Stroke*. 2012 Oct;7(7):564.
22. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2011; 134(Pt 11): 3408-16.
23. Bock JC, Henrikson O, Gotze AH. Magnetic resonance perfusion imaging with gadolinium-DTPA. A quantitative approach for the kinetic analysis of first-pass residue curves. *Invest Radiol*. 1995; 30:693–699.
24. Bogousslavsky J, Caplan L *Uncommon causes of stroke*. Cambridge University Press. 2001.
25. Borst J, Marquering HA, Beenen LF, Berkhemer OA, Dankbaar JW, Riordan AJ, Majoie CB; MR CLEAN investigators. Effect of extended CT perfusion acquisition time on ischemic core and penumbra volume estimation in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0119409.
26. Branston NM, Symon L, Crockard HA, et al. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol*. 1974; 45:195–208.
27. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP et al. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20: 864-870.
28. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP Jr, Tomsick T, Barsan WG, Biller J, Eberle R, Hertzberg V, Walker M. Measurements of Acute Cerebral Infarction: Lesion Size by Computed Tomography. *Stroke*. 1989a; 20:871-875.
29. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC Jr. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke*. 2004; 35(1):147-50.
30. Brunner F, Tomandl B, Hanken K, Hildebrandt H, Kastrup A. Impact of collateral circulation on early outcome and risk of hemorrhagic complications after systemic thrombolysis. *Int J Stroke*. 2014; 9(8):992-8.
31. Butcher K, Emery D. Acute stroke imaging. Part II: The ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci*. 2010; 37(1):17-27.
32. Butcher KS, Lee SB, Parsons MW, Allport L, Fink J, Tress B, Donnan G, Davis SM; EPITHET Investigators. Differential prognosis of isolated cortical swelling and hypoattenuation on CT in acute stroke. *Stroke*. 2007; 38(3):941-7.
33. Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med*. 2000; 44:466–473.

34. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke*. 2011; 42(12):3435-40.
35. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, Parsons MW. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43(10):2648-53.
36. Campbell BC, Yassi N, Ma H, Sharma G, Salinas S, Churilov L, Meretoja A, Parsons MW, Desmond PM, Lansberg MG, Donnan GA, Davis SM. Imaging selection in ischemic stroke: feasibility of automated CT-perfusion analysis. *Int J Stroke*. 2015; 10(1):51-4.
37. Cerrato P, Azzaro C, Cause “rare” di ictus cerebrale, *Neurol Sci*. 2004; 25:S475–S482.
38. Cheng-Ching E, Frontera JA, Man S, Aoki J, Tateishi Y, Hui FK, Wisco D, Ruggieri P, Hussain MS, Uchino K. Degree of Collaterals and Not Time Is the Determining Factor of Core Infarct Volume within 6 Hours of Stroke Onset. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(7):1272-6.
39. Christou I, Burgin WS, Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial status after intravenous tPA therapy for ischaemic stroke. A Need for further interventions. *Int Angiol*. 2001; 20:208–13.
- 40.
41. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M *et al.*, for the SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *New Eng J Med* 2013; 368:904–13.
42. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999; 282:2019-2026.
43. Cloft HJ, Rabinstein A, Lanzino G, Kallmes DF. Intra-arterial stroke therapy: an assessment of demand and available work force. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(3):453-8.
44. Copen WA, Deipolyi AR, Schaefer PW, Schwamm LH, González RG, Wu O. Exposing hidden truncation-related errors in acute stroke perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(4):638-45.
45. Copen WA, Morais LT, Wu O, Schwamm LH, Schaefer PW, González RG, Yoo AJ. In Acute Stroke, Can CT Perfusion-Derived Cerebral Blood Volume Maps Substitute for Diffusion-Weighted Imaging in Identifying the Ischemic Core? *PLoS One*. 2015; 10(7):e0133566.
46. Cortijo E, Calleja AI, García-Bermejo P, Mulero P, Pérez-Fernández S, Reyes J, Muñoz MF, Martínez-Galdámez M, Arenillas JF. Relative cerebral blood volume

- as a marker of durable tissue-at-risk viability in hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45(1):113-8.
47. D'Alessandro G, Bottacchi E, Di Giovanni M, Martinazzo C, Sironi L, Lia C, Carenini L, Corso G, Gerbaz V, Polillo C, Compagnoni MP. D'Alessandro G, Bottacchi E, Di Giovanni M, Martinazzo C, Sironi L, Lia C, Carenini L, Corso G, Gerbaz V, Polillo C, Compagnoni MP. Temporal trends of stroke in Valle d'Aosta, Italy. Incidence and 30-day fatality rates. *Neurol Sci*. 2000; 21: 13-18.
  48. d'Esterre CD, Aviv RI, Lee TY. The evolution of the cerebral blood volume abnormality in patients with ischemic stroke: a CT perfusion study. *Acta Radiol*. 2012; 53(4):461-7.
  49. d'Esterre CD, Fainardi E, Aviv RI, Lee TY. Improving acute stroke management with computed tomography perfusion: a review of imaging basics and applications. *Transl Stroke Res*. 2012; 3(2):205-20.
  50. d'Esterre CD, Roversi G, Padroni M, Bernardoni A, Tamborino C, De Vito A, Azzini C, Marcello O, Saletti A, Ceruti S, Lee TY, Fainardi E. CT perfusion cerebral blood volume does not always predict infarct core in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2015; 36(10):1777-83.
  51. Dehkharghani S, Bammer R, Straka M, Albin LS, Kass-Hout O, Allen JW, Rangaraju S, Qiu D, Winningham MJ, Nahab F. Performance and Predictive Value of a User-Independent Platform for CT Perfusion Analysis: Threshold-Derived Automated Systems Outperform Examiner-Driven Approaches in Outcome Prediction of Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(8):1419-25.
  52. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol*. 1992; 32:78–86.
  53. Demchuk AM, Coutts SB. Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15(2):409-19.
  54. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005; 36(10):2110-5.
  55. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, et al, for the Multicentre tPA Stroke Survey Group. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001;57:474-80.
  56. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993; 24: 796-800.
  57. Desmond W; Joan T. Moroney, MD, MRCPI; Mary Sano, PhD; Yaakov Stern, PhD Incidence of Dementia After Ischemic Stroke Results of a Longitudinal Study. *Stroke*. 2002; 33:2254.

58. Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, Scafato E, Carbonin P, Amaducci L, Inzitari D. Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, Scafato E., Carbonin P, Amaducci L, Inzitari D, for the ILSA working group. Stroke in an Elderly Population. Incidence and Impact on Survival and Daily Function. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16: 141-150.
59. Di Carlo A, Inzitari D, Galati F, Baldereschi M, Giunta V, Grillo G, Furchi A, Manno V, Naso F, Vecchio A, Consoli D. Di Carlo A, Inzitari D, Galati F, Baldereschi M, Giunta V, Grillo G, Furchi A, Manno V, Naso F, Vecchio A, Consoli D. A prospective community-based study of stroke in Southern Italy: the Vibo Valentia incidence of stroke study (VISS). *Methodology, incidence and case fatality at 28 days, 3 and 12 months.* *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16: 410-417.
60. Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MM, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Schmidt R, Hofman A, Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 43-53.
61. Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3):261-9.
62. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet.* 2008; 371(9624):1612-23.
63. Doufekias E , Segal AZ, Kizer JR Cardiogenic and Aortogenic Brain Embolism, *Journal of the American College of Cardiology.* 2008; 51 (11): 1049-1059.
64. 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(4):973-8.
65. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, Lee TY, Barboriak DP, DeLong DM, Fitzek C, Herzau M, Wintermark M, Meuli R, Brazier D, Provenzale JM. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology.* 2002; 222(1):227-36.
66. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180:3–12.
67. Eastwood JD, Lev MH, Wintermark M, Fitzek C, Barboriak DP, DeLong DM, Lee TY, Azhari T, Herzau M, Chilukuri VR, Provenzale JM. Correlation of early dynamic CT perfusion imaging with whole-brain MR diffusion and perfusion imaging in acute hemispheric stroke. *Am J Neuroradiol.* 2003; 24(9):1869-75.
68. Eastwood JD, Provenzale JM, Hurwitz LM, Lee TY Practical injectionrate CT perfusion imaging: deconvolution-derived hemodynamics in a case of stroke. *Neuroradiology* 2001; 43: 223–226.

69. Espinosa de Rueda M, Parrilla G, Manzano-Fernández S, García-Villalba B, Zamarro J, Hernández-Fernández F, Sánchez-Vizcaino C, Carreón E, Morales A, Moreno A. Combined Multimodal Computed Tomography Score Correlates With Futile Recanalization After Thrombectomy in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2015; 46(9):2517-22.
70. Farr TD, Wegener S. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010; 30(4):703-17.
71. Fiehler J, Kucinski T, Zeumer H. Stroke MRI: pathophysiology, potential and perspectives. *Rofo*. 2004 Mar;176(3):313-23.
72. Friedrich B, Kertels O, Bach D, Wunderlich S, Zimmer C, Prothmann S, Förschler A. Fate of the penumbra after mechanical thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(5):972-7.
73. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon J-M, Baron J-C. Spontaneous neurological recovery after stroke and fate of ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996; 40: 216–226.
74. Furukawa M, Kashiwagi S, Matsunaga N. Evaluation of cerebral perfusion parameters measured by perfusion CT in chronic cerebral ischemia: comparison with xenon CT. *J Comput Assist Tomogr*. 2002; 26: 272–278.
75. Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D, Frigerio M, Pavia M, Liserre R, Magoni M, Mascaro L, Padovani A, Pezzini A. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(4):722-7.
76. Goldstein LB , Jones MR , Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, Armstrong SB, Horner RD, Bamford J, Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification Using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria Editorial Comment: Classifying the Mechanisms of Ischemic Stroke. *Stroke* 2001; 32:1091-1097.
77. González RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain". *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Apr;27(4):728-35.
78. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 12;372(11):1019-30.

79. Goyal M, Menon BK, Coutts SB, Hill MD, Demchuk AM; Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, Calgary Stroke Program, and the Seaman MR Research Center. Effect of baseline CT scan appearance and time to recanalization on clinical outcomes in endovascular thrombectomy of acute ischemic strokes. *Stroke*. 2011; 42(1):93-7.
80. Goyal M. Poor clinical outcome despite successful arterial recanalization. What went wrong? How can we do better? *Neuroradiology* (2010) 52:341–343.
81. Graham GD. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Clinical Practice A Meta-Analysis of Safety Data. *Stroke*. 2003; 34: 2847-2850.
82. Grond M, von Kummer R, Sobesky J, Schmülling S, Rudolf J, Terstegge K, Heiss W. Early x-ray hypoattenuation of brain parenchyma indicates extended critical hypoperfusion in acute stroke. *Stroke*. 2000; 31(1):133-9.
83. Guadagno JV, Warburton EA, Jones PS, Day DJ, Aigbirhio FI, Fryer TD, Harding S, Price CJ, Green HA, Barret O, Gillard JH, Baron JC. How affected is oxygen metabolism in DWI lesions?: A combined acute stroke PET-MR study. *Neurology*.2006;67(5):824-9.
84. Gupta AC, Schaefer PW, Chaudhry ZA, Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, González RG, Hirsch JA, Yoo AJ. Interobserver reliability of baseline noncontrast CT Alberta Stroke Program Early CT Score for intra-arterial stroke treatment selection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jun;33(6):1046-9.
85. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss WD, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 1999; 53(7 Suppl 4):S3-S14.
86. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004; 363(9411):768-74.
87. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, Fiebach JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2):141-50.
88. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS-study group. Safety and efficacy of intravenous

- thrombolysis with a recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute hemispheric stroke. *JAMA*.1995;274:1017-1025.
89. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352:1245-1251.
  90. Hankey GJ, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999; 354: 1457–1463.
  91. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull WHO* 1976; 54: 541-553.
  92. Haussen DC, Nogueira RG, Elhammady MS, Yavagal DR, Aziz-Sultan MA, Johnson JN, Gaynor BG, Jen S, Dehkarghani S, Peterson EC. Infarct growth despite full reperfusion in endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2016; 8(2):117-21.
  93. Hesselmann V1, Niederstadt T, Dziewas R, Ritter M, Kemmling A, Maintz D, Koehler M, Seifarth H, Jacobs AH, Ringelstein EB, Heindel W. Reperfusion by combined thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke: effect of collateralization, mismatch, and time to and grade of recanalization on clinical and tissue outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33(2):336-42.
  94. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D; Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34(8):e109-37.
  95. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(8):1612-6.
  96. Hillis AE, Baron JC. Editorial: the ischemic penumbra: still the target for stroke therapies? *Front Neurol*. 2015; 6:85.
  97. Hirano, T., Yonehara, T, Inatomi, Y., Hashimoto, Y., Uchino, M. Presence of early ischemic changes on Computed Tomography depends on severity and the duration of Hypoperfusion: a single Photon Emission-Computed Tomographic study. *Stroke*. 2005; 36:2601-2608.
  98. Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, Koroshetz WJ, Röther J, Schellinger PD, Warach S, Østergaard L; UCLA Thrombolysis Investigators. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*. 2005; 36(2):388-97.

99. Jain AR, Jain M, Kanthala AR, Damania D, Stead LG, Wang HZ, Jahromi BS. Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34(10):1895-900.
100. Janjua N, Brisman JL. Endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Lancet Neurol*. 2007; 6:1086–93.
101. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
102. Jovin TG, Yonas H, Gebel J.M, Kanal E, Fang Chang Y, Grahovac S.Z, Goldstein S, Wechsler L.R. The Cortical Ischemic Core and Not the Consistently Present Penumbra Is a Determinant of Clinical Outcome in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2003; 34:2426-2435.
103. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M, Rai A, Zaidat OO, Abou-Chebl A, Baxter B, Levy EI, Barreto A, Nogueira RG. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke*. 2011; 42(8):2206-11.
104. Jovin TG, Yonas H, Gebel JM, Kanal E, Chang YF, Grahovac SZ, Goldstein S, Wechsler LR. The cortical ischemic core and not the consistently present penumbra is a determinant of clinical outcome in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2003; 34(10):2426-33.
105. Kalafut MA, Schriger DL, Saver JL, Starkman S. Signs of >1/3 Middle Cerebral Artery Infarctions Interrater Reliability and Sensitivity of CT Interpretation by Physicians Involved in Acute Stroke Care. *Stroke*. 2000; 31:1667-1671.
106. Kamalian S, Kamalian S, Konstas AA, Maas MB, Payabvash S, Pomerantz SR, Schaefer PW, Furie KL, González RG, Lev MH. CT perfusion mean transit time maps optimally distinguish benign oligemia from true "at-risk" ischemic penumbra, but thresholds vary by postprocessing technique. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33(3):545-9.
107. Kamalian S, 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(7):1923-8.
108. 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; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10):914-23.
109. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic reversal of acute

- human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47(4):462-9.
110. Kidwell CS, Wintermark M, De Silva DA, Schaewe TJ, Jahan R, Starkman S, Jovin T, Hom J, Jumaa M, Schreier J, Gornbein J, Liebeskind DS, Alger JR, Saver JL. Multiparametric MRI and CT models of infarct core and favorable penumbral imaging patterns in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013; 44(1):73-9.
  111. Kim JJ, Fischbein NJ, Lu Y, Pham D, Dillon WP. Regional angiographic grading system for collateral flow: correlation with cerebral infarction in patients with middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004; 35(6):1340-4.
  112. Kim JT, Park MS, Choi KH, Nam TS, Choi SM, Lee SH, Kim BC, Kim MK, Cho KH. The CBV-ASPECT Score as a predictor of fatal stroke in a hyperacute state. *Eur Neurol*. 2010; 63(6):357-63.
  113. Kim JT, Yoon W, Park MS, Nam TS, Choi SM, Lee SH, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Early outcome of combined thrombolysis based on the mismatch on perfusion CT. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(3):259-65.
  114. Koenig M, Klotz E, Luka B. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998; 209: 85–93.
  115. Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke*. 2001;32:431– 437.
  116. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B and Heuschmann PU, Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study: *Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria* *Stroke*. 2001; 32:2735-2740.
  117. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(4):662-8.
  118. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 2: technical implementations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(5):885-92.
  119. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, Ogasawara K. Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients. *Radiology*. 2010; 254(1):200-9.
  120. Kudo K, Terae S, Katoh C. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H<sub>2</sub>(<sup>15</sup>O) positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:419–426.

121. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Agnoli F, Andreotta G, Barp C, Caneve G, Cavallaro A, Cielo R, et al. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Agnoli F, Andreotta G, Barp C, Caneve G, Cavallaro A, Cielo R, Mongillo D, Mosca M, Olivieri PG. Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy. First-year results of a community-based study. *Stroke*. 1995; 26: 1787-1793.
122. Lee JY, Kim SH, Lee MS, Park SH, Lee SS. Prediction of clinical outcome with baseline and 24-hour perfusion CT in acute middle cerebral artery territory ischemic stroke treated with intravenous recanalization therapy. *Neuroradiology*. 2008;50(5):391-6.
123. Lee TY, Lev MH, Eastwood JD. Effect of choice of artery in the measurement of cerebral blood flow in stroke by CT perfusion. *Radiology*. 2001; 21(P):48.
124. Lee TY. Functional CT: physiological models. *Trends in Biotechnology* 2002; 20:S3-S10.
125. Leiva-Salinas C, Provenzale JM, Kudo K, Sasaki M, Wintermark M. The alphabet soup of perfusion CT and MR imaging: terminology revisited and clarified in five questions. *Neuroradiology*. 2012; 54(9):907-18.
126. Lin K, Rapalino O, Law M, Babb JS, Siller KA, Pramanik BK. Accuracy of the Alberta Stroke Program Early CT Score during the first 3 hours of middle cerebral artery stroke: comparison of noncontrast CT, CT angiography source images, and CT perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29(5):931-6.
127. Lin L, Bivard A, Levi CR, Parsons MW. Comparison of computed tomographic and magnetic resonance perfusion measurements in acute ischemic stroke: back-to-back quantitative analysis. *Stroke*. 2014; 45(6):1727-32.
128. Lin L, Bivard A, Parsons MW. Perfusion patterns of ischemic stroke on computed tomography perfusion. *J Stroke*. 2013; 15(3):164-73.
129. Lui YW, Tang ER, Allmendinger AM, Spektor V. Evaluation of CT perfusion in the setting of cerebral ischemia: patterns and pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(9):1552-63.
130. Lum C, Ahmed ME, Patro S, Thornhill R, Hogan M, Iancu D, Lesiuk H, Dos Santos M, Dowlatshahi D; Ottawa Stroke Research Group (OSRG). Computed tomographic angiography and cerebral blood volume can predict final infarct volume and outcome after recanalization. *Stroke*. 2014; 45(9):2683-8.
131. Ma H, Wright P, Allport L, Phan TG, Churilov L, Ly J, Zavala JA, Arakawa S, Campbell B, Davis SM, Donnan GA. Salvage of the PWI/DWI mismatch up to 48 h from stroke onset leads to favorable clinical outcome. *Int J Stroke*. 2015; 10(4):565-70.
132. Madden KP, Karanjia PN, Adams HP Jr, Clarke WR. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. *Neurology*. 1995; 45: 1975–1979.

133. Mak HK, Yau KK, Khong PL, Ching AS, Cheng PW, Au-Yeung PK, Pang PK, Wong KC, Chan BP; Alberta Stroke Programme Early CT Score. Hypodensity of >1/3 middle cerebral artery territory versus Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): comparison of two methods of quantitative evaluation of early CT changes in hyperacute ischemic stroke in the community setting. *Stroke*. 2003; 34(5):1194-6.
134. Marchal G, Young AR, Baron JC. Early postischemic hyperperfusion: pathophysiologic insights from positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999a; 19:467-482.
135. Marini C, Baldassarre M, Russo T, De Santis F, Sacco S, Ciancarelli I, Carolei A. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old Evidence from a population-based study, *Neurology*. 2004; 62, 77-81.
136. Markus, 2004 Markus, HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75, 353-361.
137. Maulaz AB, Martins RT, de Castro Ribeiro M, Londero R, Soares JO, Fernandes JG. Could thrombolytic approaches in acute stroke benefit from stringent selection criteria? *Nat Clin Pract Neurol*. 2009; 5(3):138-9.
138. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 1441-1449.
139. Menon BK, d'Este CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, Goyal M. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2015; 275(2):510-20.
140. Menon BK, Qazi E, Nambiar V, Foster LD, Yeatts SD, Liebeskind D, Jovin TG, Goyal M, Hill MD, Tomsick TA, Broderick JP, Demchuk AM; Interventional Management of Stroke III Investigators. Differential Effect of Baseline Computed Tomographic Angiography Collaterals on Clinical Outcome in Patients Enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*. 2015 May; 46(5):1239-44.
141. Menon BK, Smith EE, Modi J, Patel SK, Bhatia R, Watson TW, Hill MD, Demchuk AM, Goyal M. Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(9):1640-5.
142. Merino JG, Warach S. Imaging of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(10):560-71.
143. Mishra NK, Christensen S, Wouters A, Campbell BC, Straka M, Mlynash M, Kemp S, Cereda CW, Bammer R, Marks MP, Albers GW, Lansberg MG; DEFUSE 2 Investigators. Reperfusion of very low cerebral blood volume lesion predicts parenchymal hematoma after endovascular therapy. *Stroke*. 2015; 46(5):1245-9.

144. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2009; 132(Pt 8):2231-8.
145. Mokin M, Morr S, Fanous AA, Shallwani H, Natarajan SK, Levy EI, Snyder KV, Siddiqui AH. Correlation between cerebral blood volume values and outcomes in endovascular therapy for acute ischemic stroke. *J NeuroIntervent Surg* 2015; 7:705–708.
146. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2006; 37(2):425–29.
147. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besançon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol*. 1997; 38: 10-20.
148. Moustafa, R.R., Baron. J.C., Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. *British Journal of Pharmacology*.2008;153:44-54.
149. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):755-68.
150. Muir KW, Halbert HM, Baird TA, McCormick M, Teasdale E. Visual evaluation of perfusion computed tomography in acute stroke accurately estimates infarct volume and tissue viability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(3):334-9.
151. Muir, K.W., Buchan, A., von Kummer, R., Rother, J., Baron, J.C. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol*. 2006; 5:755-68.
152. 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, Hachinski V, Chan R, Lee T.-Y. Identification of Penumbra and Infarct in Acute Ischemic Stroke Using Computed Tomography Perfusion-Derived Blood Flow and Blood Volume Measurements. *Stroke* 2006; 37;1771-1777.
153. 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.
154. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, Song IC, Chang KH. CT Sign of Brain Swelling without Concomitant Parenchymal Hypoattenuation: Comparison with Diffusion- and Perfusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2005; 235:992-948.

155. Nambiar V, Sohn S, Almekhlafi MA, Chang HW, Mishra S, Qazi E, Eesa M, Demchuk AM, Goyal M, Hill MD, Menon BK. CTA collateral status and response to recanalization in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 May;35(5):884-90.
156. Neumann-Haefelin T et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke.* 2006; 37:2463–2466.
157. Nogueira RG, Yoo AJ, Buonanno FS, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review of studies and trials. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009; 30(5):859-75.
158. Obach V, Oleaga L, Urra X, Macho J, Amaro S, Capurro S, Gomez-Choco M, San Román L, Cervera A, Blasco J, Vargas M, Torres F, Chamorro Á. Multimodal CT-assisted thrombolysis in patients with acute stroke: a cohort study. *Stroke* 2011; 42(4):1129-31.
159. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, Bammer R, Marks MP, Albers GW. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke* 2009; 40(2):469-75.
160. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, Bateman G, Donnan G, Davis S, Levi C. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2012; 366(12):1099-107.
161. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, Levi CR. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol.* 2005; 58(5):672-9.
162. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA.* 2001; 286(22):2830-8.
163. Payabvash S, Souza L.C.S, Wang Y, Schaefer P.W, Furie K.L, Elkan F, Halpern E.F, Gonzalez R.G, Lev M.H. Regional Ischemic Vulnerability of the Brain to Hypoperfusion. The Need for Location Specific Computed Tomography Perfusion. Thresholds in Acute Stroke Patients. *Stroke* 2011; 42:1255-1260.
164. 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 Am J Neuroradiol.* 2001; 22(8):1534-42.
165. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013

- Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46(10):3020-35.
166. Powers, W.J. Imaging Preventable Infarction in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol*. 2008; 29:1823-25.
  167. Prabhakaran S, Soltanolkotabi M, Honarmand AR, Bernstein RA, Lee VH, Connors JJ, Dehkordi-Vakil F, Shaibani A, Hurley MC, Ansari SA. Perfusion-based selection for endovascular reperfusion therapy in anterior circulation acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(7):1303-8.
  168. Psychogios MN, Schramm P, Frölich AM, Kallenberg K, Wasser K, Reinhardt L, Kreuzsch AS, Jung K, Knauth M. Alberta Stroke Program Early CT Scale evaluation of multimodal computed tomography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with aspiration thrombectomy. *Stroke*. 2013; 44(8):2188-93.
  169. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke*. 2009; 4(5):354-64.
  170. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Subramaniam S, Sylaja PN, Krol A, O'Reilly C, Hudon ME, Hu WY, Coutts SB, Barber PA, Watson T, Roy J, Demchuk AM; Calgary CTA Study Group. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke*. 2008; 3(4):230-6.
  171. Rai AT, Carpenter JS, Raghuram K, Roberts TD, Rodgers D, Hobbs GR. Endovascular therapy yields significantly superior outcomes for large vessel occlusions compared with intravenous thrombolysis: is it time to randomize? *J Neurointerv Surg*. 2013 1;5(5):430-4.
  172. Rai AT, Raghuram K, Domico J, Hobbs G, Carpenter J. Pre-intervention triage incorporating perfusion imaging improves outcomes in patients undergoing endovascular stroke therapy: a comparison with the device trials. *J Neurointerv Surg*. 2013; 5(2):121-7.
  173. Rankin J. Cerebral vascular events in patients over the age of 60, II: prognosis. *Scott Med J*. 1957; 2: 200-215.
  174. Roberts HC, Roberts TP, Lee TY, Dillon WP. Dynamic contrast-enhanced CT of human brain tumors: quantitative assessment of blood volume, blood flow and microvascular permeability—report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 828–832.
  175. Röther J, Ford GA, Thijs VN. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(4):313-9.

176. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke*. 2006; 37:2301–05.
177. Rusanen H, Saarinen JT, Sillanpää N. Collateral Circulation Predicts the Size of the Infarct Core and the Proportion of Salvageable Penumbra in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40(3-4):182-90.
178. Sanelli PC, Eastwood JD, Lee T. CT perfusion imaging of acute stroke: variability in quantification of perfusion parameters. *Radiology* 2001. 221: 394.
179. Sanelli PC, Sykes JB, Ford AL, Lee JM, Vo KD, Hallam DK. Imaging and treatment of patients with acute stroke: an evidence-based review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(6):1045-51.
180. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*. 2000; 31:1588-1601.
181. Schaefer PW, Barak ER, Kamalian S, Gharai LR, Schwamm L, Gonzalez RG, Lev MH. Quantitative assessment of core/penumbra mismatch in acute stroke: CT and MR perfusion imaging are strongly correlated when sufficient brain volume is imaged. *Stroke* 2008;39(11):2986-92.
182. Schaefer PW, Mui K, Kamalian S, Nogueira RG, Gonzalez RG, Lev MH. Avoiding "pseudo-reversibility" of CT-CBV infarct core lesions in acute stroke patients after thrombolytic therapy: the need for algorithmically "delay-corrected" CT perfusion map postprocessing software. *Stroke*. 2009; 40(8):2875-8.
183. 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.
184. Schaefer PW, Souza L, Kamalian S, Hirsch JA, Yoo AJ, Kamalian S, Gonzalez RG, Lev MH. Limited reliability of computed tomographic perfusion acute infarct volume measurements compared with diffusion-weighted imaging in anterior circulation stroke. *Stroke*. 2015; 46(2):419-24.
185. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol*. 2011; 10(10):909-21.
186. Sillanpää N, Saarinen JT, Rusanen H, Hakomaki J, Lahteela A, Numminen H, Elovaara I, Dastidar P, Soimakallio S. The clot burden score, the Boston Acute Stroke Imaging Scale, the cerebral blood volume ASPECTS, and two novel imaging parameters in the prediction of clinical outcome of ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolytic therapy. *Neuroradiology* 2012; 54(7):663-72.

187. Silvennoinen HM, Hamberg LM, Lindsberg PJ, Valanne L, Hunter GJ. CT perfusion identifies increased salvage of tissue in patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator within 3 hours of stroke onset. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29(6):1118-23.
188. Soares BP, Chien JD, Max Wintermark M. CT Monitoring of Recanalization, Reperfusion, and Penumbra Salvage Everything That Recanalizes Does Not Necessarily Reperfuse! *Stroke.* 2009;40[suppl 1]:S24-S27.
189. Soares BP, Tong E, Hom J, Cheng S-C, 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:e34-e40.
190. Sobesky J, von Kummer R, Frackowiak M, Zaro Weber O, Lehnhardt FG, Dohmen C, Neveling M, Möller-Hartmann W, Jacobs AH, Heiss WD. Early ischemic edema on cerebral computed tomography: its relation to diffusion changes and hypoperfusion within 6 h after human ischemic stroke. A comparison of CT, MRI and PET. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(5-6):336-9.
191. Srinivasan A State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke; Ashok Srinivasan, Mayank Goyal, Faisal Al Azri, Cheemun Lum, et al. *Radiographics* 2006; 26: Special Issue S75-S95
192. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, von Kummer R, Hacke W; ECASS Study Group. The ECASS 3-hour cohort: secondary analysis of ECASS data by time stratification: European Cooperative Acute Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 1998; 8:198–203.
193. Suwanwela N, Koroshetz WJ. Acute ischemic stroke: overview of recent therapeutic developments. *Annu Rev Med.* 2007; 58:89-106.
194. 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(3):525-31.
195. 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.
196. The ATLANTIS, ECASS and NINDS RT-pa Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS RT-pa stroke trials. *Lancet* 2004; 363; 768-74.
197. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(5):457-507.

198. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 995-1002.
199. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-1587.
200. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, Bergui M, Cerrato P, Ciccone A, Vallone S, Zini A, Inzitari D. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines. *Int J Stroke.* 2015;10(7):1119-29.
201. Turk AS, Magarick JA, Frei D, Fargen KM, Chaudry I, Holmstedt CA, Nicholas J, Mocco J, Turner RD, Huddle D, Loy D, Bellon R, Dooley G, Adams R, Whaley M, Fanale C, Jauch E. CT perfusion-guided patient selection for endovascular recanalization in acute ischemic stroke: a multicenter study. *J Neurointerv Surg.* 2013; 5(6):523-7.
202. Van der Schaaf I, Vonken EJ, Waaijer A. Influence of partial volume on venous output and arterial input function. *AJNR Am J Neruroradiol.* 2006; 27: 46–50
203. Von Kummer, R., Bourquain, H., Bastianello, S., Bozzao, L., Manelfe, C., Meir, D., D.H., Hacke, W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology.* 2001; 219:95-100.
204. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne 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; 369: 275-282.
205. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet.* 2008; 372(9646):1303-9.
206. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 1999.* Oxford: Update Software.
207. Wardlaw JM, Dorman PJ, Lewis SC, Sandercock PA. Can stroke physicians and neuroradiologists identify signs of early cerebral infarction on CT? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(5):651-3.
208. Wardlaw JM, Farrall AJ, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M; Acute Cerebral CT Evaluation of Stroke Study (ACCESS) Study

- Group. Factors influencing the detection of early CT signs of cerebral ischemia: an internet-based, international multiobserver study. *Stroke*. 2007; 38(4):1250-6.
209. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. *Stroke*. *Lancet*. 2003; 362:1211-1224.
  210. Warlow CP, DennisMS, van Gijn J et al. Is it a vascular event? Transient ischaemic attack or stroke? In: *Stroke: a practical guide to management*. Blackwell Science Ltd.Oxford. 1996; 3:25-79.
  211. 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, Gabrieli 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.
  212. Wintermark M, Ko NU, Smith WS. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol*.2006a;27:26–34.
  213. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol*. 2001; 11:1220–1230.
  214. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 1881–1884.
  215. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, Michel P. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*. 2007; 68(9):694-7.
  216. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke*. 2002; 33(8):2025-31.
  217. Wintermark M, Reichhart M, Thiran J-P, 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*. 2002a; 51(4):417–432
  218. Wintermark M, Rowley HA, Lev MH. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro CT. *Radiology*. 2009; 251(3):619-26.
  219. Wintermark M, Sesay M, Barbier E. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 2005; 36: 83–99

220. Wintermark M, Smith WS, Ko NU. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *AJNR Am J Neuroradio*. 2004; 25: 720–729.
221. 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.
222. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, Marks MP, Prabhakaran S, Kallmes DF, Fitzsimmons BF, Mocco J, Wardlaw JM, Barnwell SL, Jovin TG, Linfante I, Siddiqui AH, Alexander MJ, Hirsch JA, Wintermark M, Albers G, Woo HH, Heck DV, Lev M, Aviv R, Hacke W, Warach S, Broderick J, Derdeyn CP, Furlan A, Nogueira RG, Yavagal DR, Goyal M, Demchuk AM, Bendszus M, Liebeskind DS; Cerebral Angiographic Revascularization Grading (CARG) Collaborators; STIR Revascularization working group; STIR Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Task Force. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013; 44(9):2650-63.
223. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, Jumaa MA, Jankowitz B, Hammer M, Nogueira R, Horowitz M, Reddy V, Jovin TG. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke*. 2012; 43(12):3238-44.
224. Zangerle A, Kiechl S, Spiegel M, et al. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: Predictors and prognostic implications. *Neurology*. 2007; 68:39–44.
225. 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.
226. Zussman BM, Boghosian G, Gorniak RJ, Olszewski ME, Read KM, Siddiqui KM, Flanders AE. The relative effect of vendor variability in CT perfusion results: a method comparison study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197(2):468-73.