

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni



Obor: Chirurgie

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

Autoreferát dizertační práce

MUDr. Vladimír Rohan

Plzeň 2011

Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorandského studia na Neurochirurgickém oddělení FN a LF UK v Plzni

Uchazeč: MUDr. Vladimír Rohan
Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni
Alej svobody 80
323 00 Plzeň

Školitel: prim. MUDr. Milan Choc, CSc.
Neurochirurgické oddělení FN a LF UK v Plzni
Alej svobody 80,
323 00 Plzeň

Oponenti: Prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc.
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50
100 34 Praha 10

Doc. MUDr. Zbyněk Kalita CSc.
Neurologie - Baťova nemocnice
Havlíčkovo nábřeží 600
76001 Zlín

Prof. MUDr. Martin Smrčka, PhD., MBA
Neurochirurgická klinika LF MU v Brně
Jihlavská 20
625 00 Brno

Stanovisko k dizertační práci vypracovalo vedení II. interní kliniky LF UK a FN v Plzni

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací v oboru chirurgie se koná dne:

Místo obhajoby:

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
předseda komise pro obhajobu disertačních prací
v oboru chirurgie

Obsah

1	Úvod a přehled současného stavu problematiky	5
1.1	Vyšetření akutní ischemie mozku	5
2	Cíl dizertační práce	6
2.1	Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem	6
2.2	Určení kritické hodnoty PBV	7
3	Metoda	7
3.1	Soubor	7
3.2	Zobrazovací protokol	7
3.3	Zpracování obrazových dat	8
3.4	Statistické metody	9
4	Výsledky	9
4.1	Soubor	9
4.2	Korelační analýza jádra infarktu	11
4.3	Logistická regrese	13
4.4	Analýza objemu jádra ischemie	14
5	Diskuze	19
6	Závěr	22
6.1	Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem	22
6.2	Určení kritické hodnoty PBV	22
	Zkratky	23
	Literatura	24
	Abstrakt	27
	Summary	28

1 Úvod a přehled současného stavu problematiky

1.1 Vyšetření akutní ischemie mozku

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

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

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

PCT podává podstatně lepší informaci po pokročilosti ischemických změn, jak jádru, tak penumbry mozkového infarktu ve srovnání s NCCT, má však jistá omezení pokud jde o pokrytí celého rozsahu mozkové tkáně v závislosti na typu přístroje, podaném množství kontrastní látky (KL) a dávce radiačního záření. Rovněž vzhledem k dynamickému charakteru vyšetření nelze v některých případech zcela eliminovat pohybové artefakty u neklidných

nemocných. CTA poskytuje poměrně přesnou informaci o stavu cévního mozkového řečiště, současně obsahuje i informace o mozkové hemodynamice. I když CTA-SI poskytují informaci pouze o snížení aktuálního objemu krve, nikoliv o životaschopnosti tkáně, při srovnání s MR-DWI nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v objemu postižené tkáně (13,14). Stupeň snížení denzity tkáně se ukázal jako rizikový faktor pro rozvoj hemoragické transformace po intraarteriální trombolýze (15). Na druhou stranu jiní autoři zjistili, že při časné úplné rekanalizaci, stejně tak jako MR-DWI, ani CTA-SI hypodenzita nemusí zcela odpovídat konečnému infarktu (16). CTA-SI lze též použít k vytvoření tzv. PBV (perfused blood volume) map subtrakcí CTA-SI a NCCT řezů (17,18,19 **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**). Zhotovení PBV lze schématicky shrnout do několika kroků. Nejdříve je provedena koregistrace CTA-SI řezů vzhledem odpovídajícím NCCT řezům s případnou korekcí pohybových artefaktů. V dalším kroku je provedena segmentace dat, kdy jsou pro další analýzu použity pouze pixely zobrazující mozkovou tkáň a mozkové cévy. Ty jsou určeny z NCCT dat na základě denzit, kdy mozkové tkáni odpovídají denzity v rozmezí 10-100 HU. Z korespondujících pixelů CTA-SI řezů jsou pak na základě rozdílu denzit určeny pixely odpovídající velkým mozkovým cévám (hodnoty >200 HU). Rozdíl denzit CTA-SI a NCCT zobrazení v cévním kompartmentu je použit jako základ pro výpočet PBV map. Následně je provedena subtrakce hodnot denzity korespondujících pixelů odpovídajících mozkové tkáni a zhotoveny PBV mapy. Nezbytnou součástí algoritmu je filtrace šumu, vzniklého nepřesnostmi koregistrací, i přes případnou korekci pohybových artefaktů. Tato metoda zatím není obecně rozšířena a validována i když se objevují první práce porovnávající tuto metodu s již zavedenými perfúzními vyšetřeními (20,21, 22,23). Tato metoda by mohla být kompletní k dynamickému PCT, případně sloužit jako jeho náhrada v případě nehodnotitelnosti dynamického vyšetření.

2 Cíl dizertační práce

2.1 Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem

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

2.2 Určení kritické hodnoty PBV

Dalším cílem práce je určit optimální kvantitativní kritickou hodnotu PBV pro identifikaci jádra ischémie v akutním stadiu ischemického iktu.

3 Metoda

3.1 Soubor

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

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

3.2 Zobrazovací protokol

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

CT angiografie v rozsahu od oblouku aorty po vrchlík byly provedeny za použití duální energie 140-kV a 80-kV. Kolimace byla opět 2 \times (32 \times 0,6 mm) se simultánní akvizicí 64 řezů způsobem z-flying focal spot (double z-sampling). Vyšetření byla provedena po podání jodové kontrastní (60 ml) koncentrace 400 mg/ml průtokem 4 ml/s s následným proplachem 50 ml fyziologického roztoku, obojí za použití přetlakového injektoru (Ohio, Ulrich, Ulm, Germany). Akvizice CT dat byla automaticky zpuštěna po intravenózním podání kontrastní látky, když CT denzita v oblasti vzestupné aorty přesáhla 100 HU.

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

3.3 Zpracování obrazových dat

Pro vytvoření perfúzních map mozku byl vyvinut ve spolupráci se Západočeskou univerzitou v Plzni prototyp software (**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**) vycházející z práce Hambergové a Huntera (17,18).

Za předpokladu diluce kontrastní látky pouze v intravaskulárním prostoru a lineární závislosti atenuace v Hounsfieldových jednotkách (HU) po podání jodové KL na její koncentraci ve tkáni lze určit podíl krevního objemu ve tkáni vzhledem k plnému krevnímu objemu ve velké mozkové cévě. Tento poměr představuje poměrný perfundovaný objem krve PBV (perfused blood volume), který možno vyjádřit procentuálně v daném objemu (%PBV) nebo absolutně při znalosti denzity mozkové tkáně a korekci na změnu hematokritu v malých mozkových cévách (18). Jako korekční faktor byla použita hodnota 0,85 (2525) hodnota hustoty mozkové tkáně 1,05 g/ml (26).

Obrazová data z nemocničního klinického informačního systému byla po anonymizaci (27) automaticky zpracovávána v Centru biomedicínského výzkumu Západočeské univerzity v Plzni.

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

U pacientů s dokončeným infarktem byla provedena analýza pixel-by-pixel PBV a NCCT map. Pixely s absolutní hodnotou $PBV < 3,0 \text{ ml}/100 \text{ g}$ byly označeny jako jádro infarktu. Bylo určeno, zda daný pixel (s hodnotou $CBV < 3,0 \text{ ml}/100 \text{ g}$) odpovídá výslednému infarktu, tedy je pozitivní („true-positive – TP) nebo falešně pozitivní ("false-positive" - FP). Ostatní pixely (s hodnotou $CBV \geq 3,0 \text{ ml}/100 \text{ g}$) byly označeny za negativní ("true negative" - TN) nebo falešně negativní ("false-negative" - FN), pokud odpovídaly výslednému infarktovému ložisku. Na základě počtu TP,FP,TN a FN hodnocených pixelů byla vypočtena senzitivita

($TP/(TP+FN)$) a specifická (TN/(TN+FP)) a Matthews correlation coefficient (MCC) pro predikci výsledného infarktu pro hodnotu CBV 3,0 ml/100 g.

Tato analýza byla opakována pro sestupné hodnoty PBV od 3,0 ml/100 g po 0,2 ml/100 g do hodnoty 1,0 ml/100 g jak pro každého pacienta jednotlivě (všechny pixely jednoho pacienta), tak pro celou skupinu (všechny pixely všech pacientů dohromady). Pro každého pacienta s prokázanou dokončenou ischemií na kontrolním CT vyšetření byla na základě maximální hodnoty MCC určena optimální kritická hodnota PBV a vypočten objem jádra ischemie. Kritická hodnota PBV byla stejným způsobem určena na základě analýzy všech pixelů všech pacientů, byl vypočten interval spolehlivosti pro senzitivitu a specificku pro tuto hodnotu. Rovněž byly pro tuto hodnotu přepočteny objemy jádra ischemie u jednotlivých pacientů. Byl vytvořen logistický regresivní model se závislou proměnnou „přítomnost dokončeného infarktu“ ano -1, ne -0 v závislosti na kritické hodnotě PBV u pacientů s dokončenou ischemií a minimální hodnotou PBV u pacientů bez dokončené ischemie (30). Na základě tohoto dichotomického rozdělení byla pro testované hodnoty PBV vypočtena log-normal regresivní křivka udávající pravděpodobnost dokončení ischemie jako funkci PBV. Byla určena kritická hodnota PBV pro 50% pravděpodobnost dokončení jádra ischemie a pro tuto hodnotu přepočteny objemy ischemií pro jednotlivé pacienty.

3.4 Statistické metody

Objemy jádra ischemie vypočtené pro kritické hodnoty PBV získané korelační analýzou a logistickou regresí byly porovnány s objemem dokončeného infarktu pomocí lineární regrese a Spearmanova korelačního koeficientu a Wilcoxonova párového testu. Pro statistické zhodnocení byl použit volně dostupný statistický software (28,29). Popisná statistika je uváděna pomocí mediánu, rozsahu, průměru a směrodatné odchylky.

4 Výsledky

4.1 Soubor

Z 297 pacientů léčených na Neurologické klinice FN v Plzni v letech 2008-2010 intravenózní trombolýzou bylo indentifikováno 37 pacientů, u kterých byl na vstupním CTA vyšetření prokázán uzávěr velké tepny a na kontrolním vyšetření rekanalizace uzávěru. Ostatní pacienti byli vyřazení pro nekompletnost CT vyšetření – nebyla provedeno vstupní nebo kontrolní CTA, u kompletně vyšetřených pacientů pak absenci průkazu uzávěru tepny na vstupním CTA vyšetření nebo přetrvávající cévní uzávěr na kontrolním CTA vyšetření. Soubor tvoří 16

žen a 21 mužů ve věku 42 až 86 let (67,7 +/- 11,5 let). Tíže neurologického deficitu dle National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) byla v rozmezí 4 až 23 bodů (11,9 +/- 5,4)

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

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

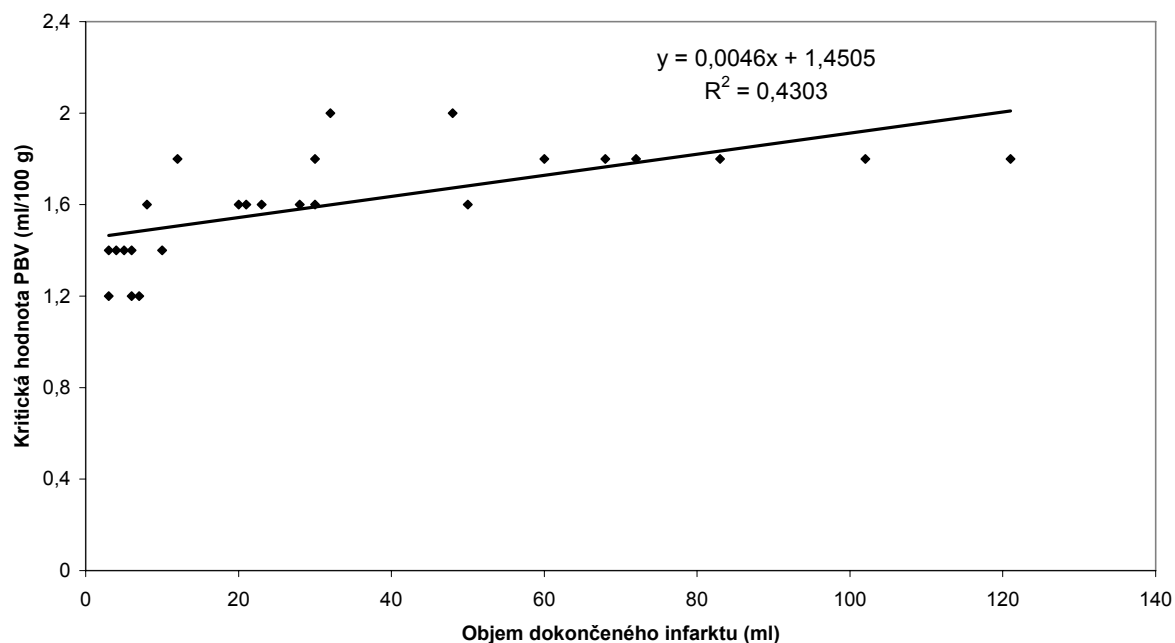
Tabulka 2. Soubor pacientů. Vstupní tíže neurologického deficitu v NIHSS škále, lokalizace cévního uzávěru, interval do vyšetření a podání intravenózní trombolýzy od počátku příznaků, objemi dokončené ischemie a objemy vypočteného jádra infarktu s optimální kritickou hodnotou PBV.

Vstupní CT vyšetření (NCCT, PCT a CTA) bylo provedeno 1:03 h až 3:38 h od počátku příznaků iktu (110+/-31 min). U všech pacientů byl prokázán uzávěr mozkové cévy, z toho arteria carotis interna (ICA) v 6 případech, arteria cerebri media (MCA) u 31 pacientů, z toho 14 uzávěrů kmene (M1), 13 uzávěrů větve 1. řádu (M2), 4 uzávěry větve 2. řádu (M3), jednu arteria cerebri anterior (ACA) za odstupem přední spojovací tepny (A2) a arteria cerebri posterior (PCA) u 2 pacientů, jednu v odstupu (P1) a jednu za odstupem zadní spojovací tepny (P2). Intravenózní trombolytická léčba byla podána v rozmezí 95 min až 270 min od počátků příznaků iktu. (158+/-37 min). Kontrolní vyšetření bylo provedeno s odstupem 20 až 35 h od počátku iktu (25,8+/-2,0 h). U všech pacientů byla prokázána rekanalizace intrakraniální tepny, u 12 pacientů nebyly nalezeny známky dokončené ischemie, u 25 pacientů byla prokázána dokončená ischemie. Detailní charakteristika souboru je obsažena v Tabulce 2.

4.2 Korelační analýza jádra infarktu

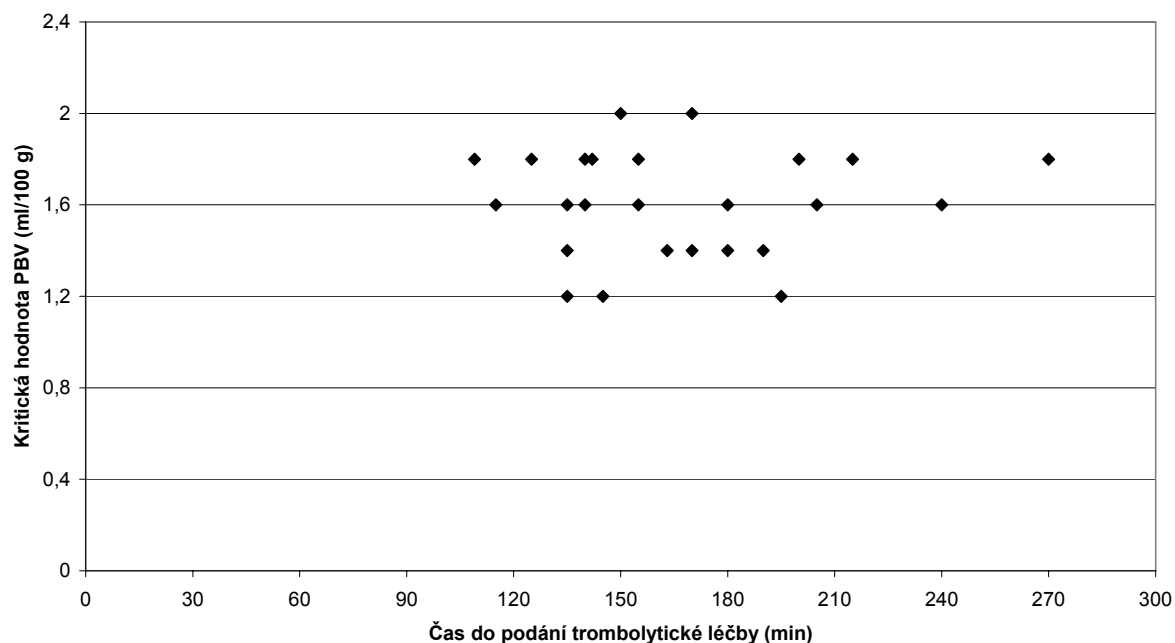
Pro analýzu obrazové dokumentace bylo použito celkem 708 050 944 pixelů. Kritická hodnota PBV v oblasti jádra ischemie nejlépe korelující u pacientů s dokončeným infarktem se pohybovala v rozmezí 1,2 – 2,0 ml/100 g, medián 1,6 ml/100 g, průměr 1,608+/-0,23 ml/100 g. U pacientů bez průkazu dokončeného infarktu na kontrolním CT vyšetření se pohybovaly minimální hodnoty PBV v rozmezí 1,8 – 2,6 ml/100 g, medián 2,2 ml/100 g, průměr 2,23+/-0,21 ml/100 g. Byla zamítnuta nulová hypotéza H_0 – nejsou rozdíly mezi kritickými hodnotami PBV v oblasti jádra ischemie a minimálními hodnotami PBV u pacientů bez dokončené ischemie ($p < 0.0001$, Spearman -rank). Graf 1 ukazuje rozložení kritických hodnot perfúze v závislosti na velikosti jádra ischemie, přičemž je patrný trend k nižším kritickým hodnotám PBV u malých lézí do 40 ml, ($\rho = 0,826$, $p < 0,00001$).

Závislostí kritické hodnoty PBV na objemu dokončeného infarktu



Graf 1. Rozložení kritických hodnot perfúze v závislosti na velikosti jádra ischemie. Patrný trend k nižším kritickým hodnotám PBV u malých lézí do 50 ml.

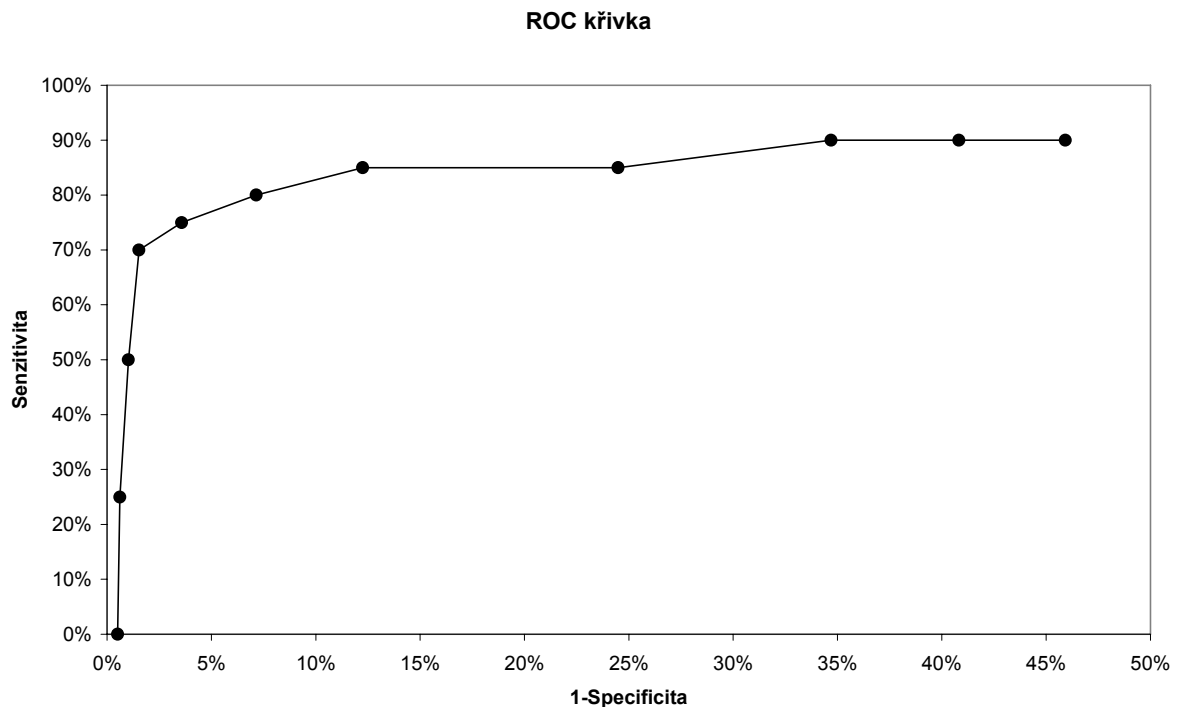
Rozložení kritických hodnot PBV v závislosti na době trvání ischemie



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

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

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



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

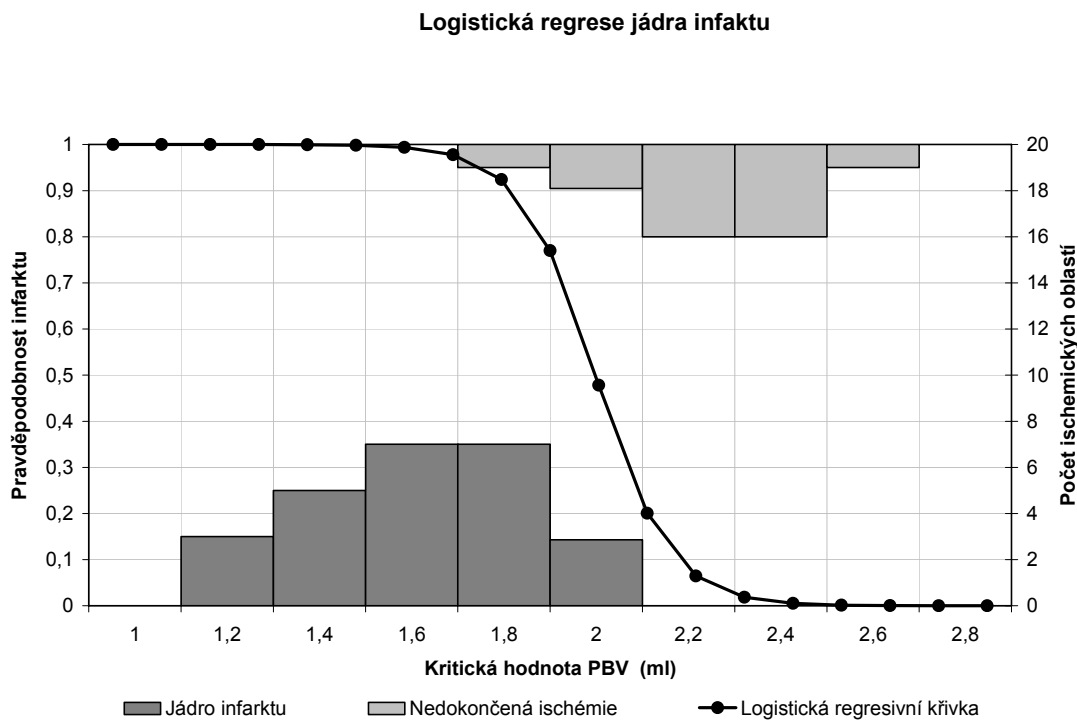
4.3 Logistická regrese

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

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

Výsledky logistické regrese jsou shrnuty v Grafu 4. Do grafu je vynesena logistická regresivní křivka pravděpodobnosti dokončeného infarktu (osa y) jako funkce kritické hodnoty PBV (osa x). Střední hodnota (0,5 pravděpodobnosti dokončení ischemie) odpovídá hodnotě PBV 1,95 ml/100 g mozkové tkáně, pro kterou též vychází nejlepší korelace (MCC =

0,82), pro 95% IS je senzitivita (1,0) a specificita (0,50; 0,99). Rovněž vyneseny frekvenční histogramy kritické (maximální) hodnoty PBV v oblasti jádra ischemie nejlépe odpovídající dokončenému infarktu na kontrolním vyšetření (vlevo dole) a minimální hodnoty PBV v oblasti ischemie u pacientů bez dokončeného infarktu na kontrolním vyšetření (pro lepší přehlednost vyneseny obráceně vpravo nahoře). Pro střední kritickou hodnotu PBV u pacientů s dokončeným infarktem ($PBV \leq 1,6$ ml/100 g) vychází pravděpodobnost dokončení infarktu 0,99, pro střední hodnotu minimálních hodnot PBV u pacientů bez dokončené ischemie ($PBV \geq 2,2$ ml/100 g) vychází pravděpodobnost dokončení infarktu 0,06.



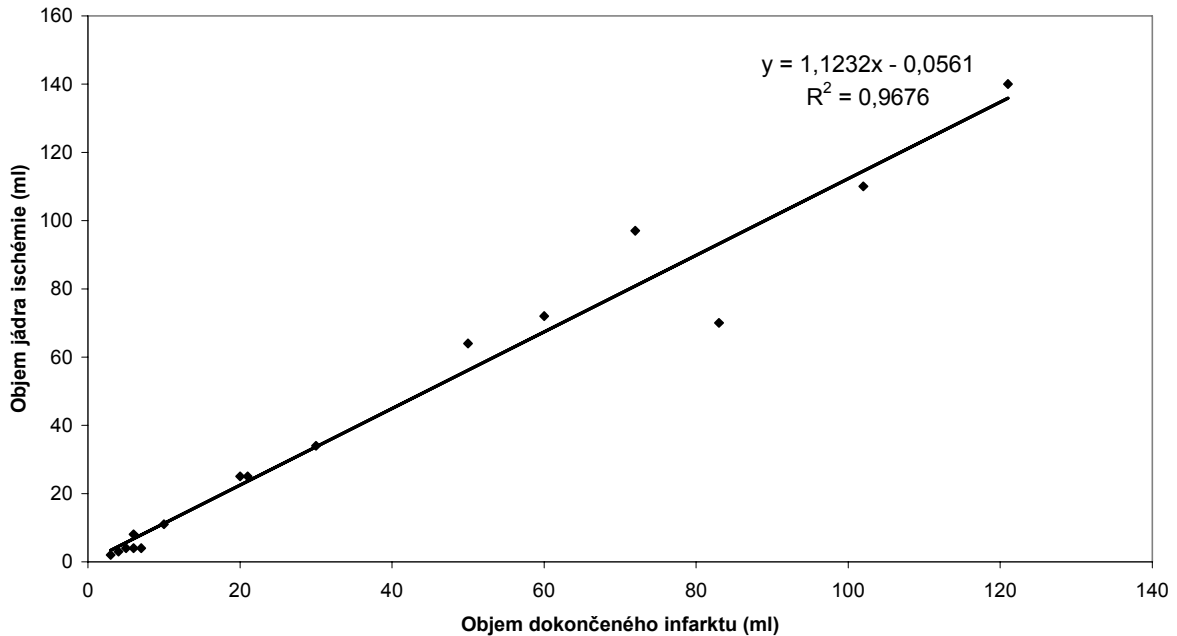
Graf 4. Logistická regresivní křivka pravděpodobnosti dokončeného infarktu. Na ose y vyneseny hodnoty pravděpodobnosti dokončení infarktu, na ose x testované kritické hodnoty PBV. Střední hodnota (0,5 pravděpodobnost dokončení ischemie) odpovídá hodnotě PBV 1,95 ml/100 g mozkové tkáně. Rovněž vyneseny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

4.4 Analýza objemu jádra ischemie

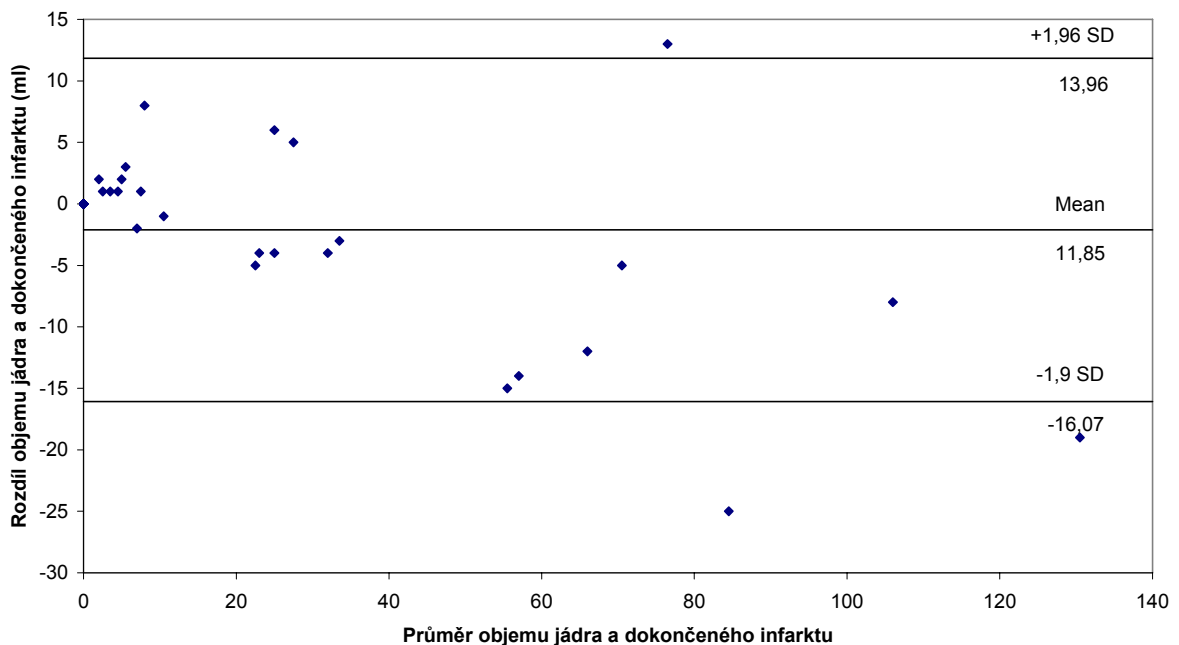
Střední hodnota objemu dokončené ischemie na kontrolním CT vyšetření byla 7 ml (23,03+/-31,19 ml). Při výpočtu jádra ischemie za použití optimální hodnoty pro daného pacienta činí střední hodnota 4 ml (25,14+/-35,64 ml). Po vyřazení pacientů bez prokázané dokončené ischemie činily hodnoty 23 ml (34,08+/-32,60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

na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ nebyla prokázána statisticky významná diference objemů ($p = 0,138$, Wilcoxon), Graf 5.

Korelace objemu jádra ischemie na PBV mapách a dokončeného infarktu



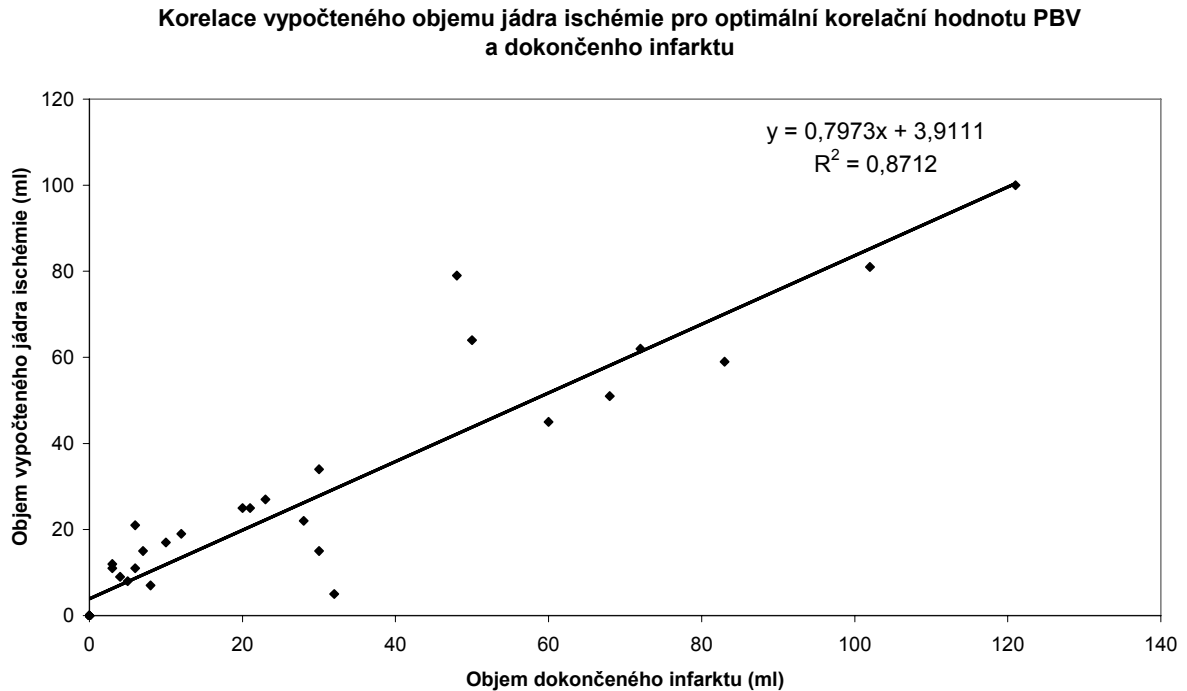
Bland-Altman plot



Graf 5. Korelace objemu jádra ischemie vypočtené pro optimální kritickou hodnotu PBV pro daného pacienta s objemem výsledného infarktu. Bland-Altman graf neukazuje žádný signifikantní rozdíl objemu takto vypočteného jádra ischemie a dokončeného infarktu.

Při přepočtu jádra ischemie pro optimální hodnotu kritickou hodnotu PBV 1,6 ml/100 g získanou korelací všech pixelů všech nemocných byly zjištěna střední hodnota objemu jádra

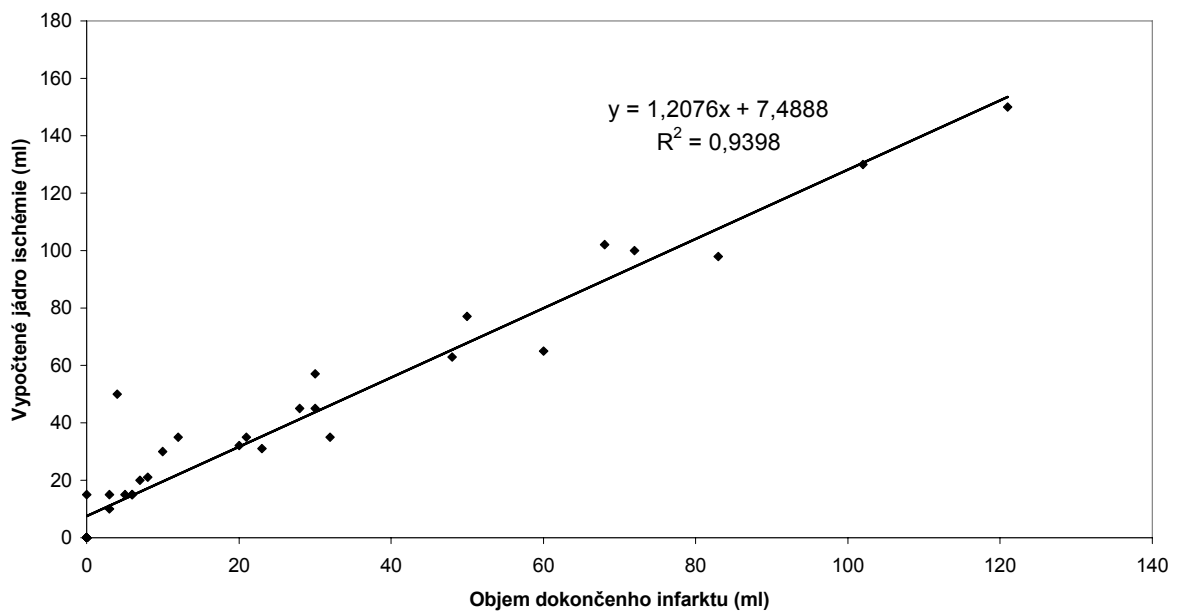
ischémie 12 ml (22,27±26,64 ml), rovněž dobrá korelace ($\rho = 0,936$, $p < 0,00001$, Spearman -rank), rovněž na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ nebyla prokázána statisticky významná diference objemu jádra ischémie a dokončeného infarktu ($p = 0,35$, Wilcoxon), Graf 6.



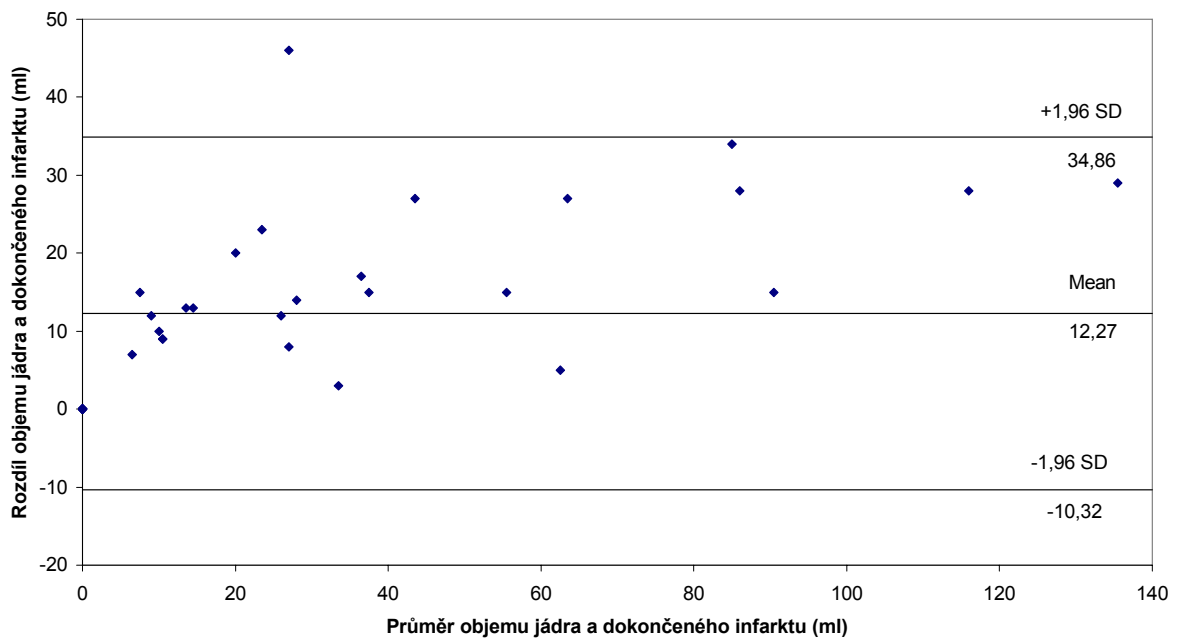
Graf 6. Korelace objemu jádra ischémie vypočtené pro optimální kritickou hodnotu při hromadné analýze všech pixelů celého souboru 37 pacientů PBV = 1,6 ml/100 g s objemem výsledného infarktu. Bland-Altman graf neukazuje žádný signifikantní rozdíl objemu takto vypočteného jádra ischémie a dokončeného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

Pro kritickou hodnotu PBV 2,0 ml/100 g odpovídající 0,48 pravděpodobnosti dokončení infarktu byla střední hodnota jádra ischemie 21 ml (35,30±38,85 ml), těsná korelace korelace ($\rho = 0,940$, $p < 0,00001$, Spearman -rank), ale dochází k systematickému nadhodnocování objemu jádra ischemie ($p \leq 0,0001$, Wilcoxon) viz též Graf 7.

Korelace vypočteného jádra ischemie pro celkovou regresivní hodnotu PBV a dokončeno infarktu



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



Graf 7. Korelace objemu jádra ischemie vypočtené pro kritickou hodnotu PBV = 2,0 ml/100 g odpovídající 0,48 pravděpodobnosti rozvoje dokončeného infarktu s objemem výsledného infarktu. Bland-Altman graf ukazuje systematické nadhodnocení takto vymazaného jádra infarktu.

5 Diskuze

Na rozdíl od MR-DWI, které detekuje jádro infarktu na základě snížení pohyblivosti vodíkových jader v extracelulárním prostoru při cytotoxickém edému, CTA-SI ukazuje snížení CBV pod hranici minima k zachování integrity mozkové tkáně. Při okluzivní mozkové ischemii dochází vlivem lokálních faktorů a alterace biochemických pochodů reflexně k maximální dilataci cév. Takto vyvolaná dilatace artérií a nábor kapilár vede k vzestupu kapacity krevního řečiště, tedy zvýšení CBV v hypoperfundované oblasti. Průkaz této vazodilatace a zvětšení CBV pomocí intravenózně podané KL je závislý na průtoku krve mozkovou tkání. Za fyziologických podmínek je udržována proporcionalita a vzájemná závislost perfúzních parametrů CBF a CBV, při snížení přítoku krve dochází pro udržení mozkové perfúze k zvětšení CBV. Pokud však přítok krve s KL klesá pod určitou hranici, nelze díky snížení a zpomalení dodávky KL do ischemické oblasti zvětšení kapacity cévního řečiště v čase akvizice dat prokázat a měřením získáme naopak hodnoty nižší i při předpokládané maximální vazodilataci. Proto při měření CBV pomocí jednorázové akvizice dat při CTA vyšetření je používán termín perfused blood volume (PBV) spíše než CBV, který lze přesněji určit pomocí funkčních vyšetření za použití sériové akvizice dat nebo emisních metod. PBV tedy zůstává proporcionalní CBF i při maximální vazodilataci v případě tkáňové ischemie nebo infarktu, kdy jsou nízké hodnoty CBF i PBV, ale skutečná cévní kapacita je vysoká. Z toho plyne ze parametr PBV může reprezentovat prakticky užitečný parametr k posouzení mozkové perfúze jak za fyziologických, tak patologických podmínek. Při hodnocení PBV map je nutno brát v úvahu zpoždění a disperzi bolu KL danou případnou proximální stenózou nebo okluzí přívodné tepny a eventuální přítomností kolaterálního zásobení ischemické oblasti. Zvláště při nízkém srdečním výdeji nemusí v době akvizice dat být dosaženo dostatečné náplně mozkového řečiště a může dojít k podhodnocení PBV (17). Vyšetřování PBV subtrakcí CTA-SI a NCCT vyšetření je založena na původní práci Hambergové et al (17), kdy byla tato metodika ověřena na králičím modelu ischemie. Tuto metodu ověřil stejný autorský kolektivu pod vedením Huntera (18) u pacientů s hyperakutním iktem, dokončeným iktem a na skupině zdravých kontrol. Byly určeny normální hodnoty PBV zdravých jedinců pro různé oblasti mozkové tkáně s hodnotami %PBV od 1,66 % pro mozkový kmen, 1,75% pro bílou hmotu mozku až po 4,6 % pro mozkovou kůru (18). Při vizuálním hodnocení PBV map u 4 pacientů byl a prokázána snížená

hodnota perfúze korespondující teritoriu uzavřené cévy. U pacientů s dokončeným iktem byly rovněž zjištěny abnormality na PBV mapách v oblastech ischemie. V další práci stejných autorů byla zjišťována relativní hodnota poklesu PBV v jádru ischemie oproti druhostranné normální mozkové tkáni u 28 pacientů s akutním iktem pře plánovanou intraarteriální trombolýzou. Výsledný infarkt byl vizuálně ohraničen na kontrolním CT vyšetření s odstupem 1-4 dny. Byl zjištěn signifikantní rozdíl v relativní průměrné hodnotě PBV% a určena optimální prahová hodnota poklesu na 58% oproti kontralaterální zdravé tkáni se senzitivitou 90,5%, specificitou 89,5% (19).

V pracích německých autorů podílejících se na vývoji komerčního CT software (syngo NeuroPBV, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany), byla při pouze vizuálním hodnocení PBV map nalezena dobrá korelace s objemem výsledného infarktu určeným na základě kontrolního MR-DWI nebo NCCT zobrazení u pacientů s prokázanou rekanalizací (20). V jejich následující práci byly u 48 pacientů PBV mapy porovnávány s CBV mapami získanými dynamickým CTP vyšetřením. Při předem zvolené prahové hodnotě CBV 2ml/100g převzaté z práce Wintermarka et al (31) bylo automaticky ohraničeno jádro infarktu na třech po sobě následujících CBV mapách v oblasti ischemie odpovídající abnormalitě na MTT mapách. Obsah a objem takto ohraničené ischemie byl porovnáván s vizuálně ohraničenou oblastí abnormality na třech korespondujících PBV mapách, přičemž byla zjištěna dobrá korelace hodnot (21). Poslední recentní práce čínských autorů využívající rovněž tento komerční software a obdobnou metodiku opět porovnávají objemy vizuálně ohraničeného jádra ischemie na vstupních PBV mapách a mapami dynamické CTP, rovněž vizuálně vyhodnocovaných s kontrolním NCCT a nacházejí dobrou korelaci PBV map s kontrolním NCCT (22,23).

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

rozptyl hodnot byl pozorován i při určování kritické hodnoty CBV dynamickým PCT s širokou distribucí 1,7 – 2,9 ml/100 g kolem hodnoty 2,3 ml/100 g, přičemž v souladu s naším pozorováním byla vysledována určitá závislost na velikosti infarktu (31). Tento fakt lze vysvětlit pozdější rekanalizací cévy velkého kalibru, kdy při déletrvající ischemii podlehnou nekróze i hraničně perfundovaná oblast při insuficienci kolaterálního oběhu, případně embolizací při trombolýze proximálního uzávěru do periferního koncového řečiště. U menšího infarktu, kdy se jedná většinou o uzávěr konečné tepny se kolaterální zásobní v takové míře neuplatní a pokles PBV je od počátku výraznější.

Při souhrnné analýze všech vyšetřovaných pixelů nejlépe korelovala hodnota 1,6 ml/100 g při odpovídající %PBV = 1,68%. Při porovnání s hodnotami zjištěnými pro normální mozkovou tkáň obdobnou metodou (18), dostáváme snížení PBV oproti normální tkáni v bílé hmotě pouze na 96% normální hodnoty a v oblasti mozkové kůry až na 36% normální hodnoty.

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

Při snaze o identifikaci hodnoty PBV pro nejlepší separaci mezi jádrem infarktu a penumbrou byly porovnávány maximální hodnoty PBV v oblastech odpovídajících dokončené ischemii s minimálními hodnotami PBV zjištěnými u pacientů bez prokázané dokončené ischemie na kontrolním NCCT vyšetření. Na základě frekvenční distribuce kritických hodnot byla metodou logistické regrese vypočtena pravděpodobnostní křivka pro jednotlivé hodnoty PBV. Vzhledem k rozdílnosti metody nelze námi zjištěnou hodnotu beze zbytku porovnávat s výše zmiňovanou Hunterovou prací (19), kde byla jako optimální zjištěna hodnota relativního snížení PBV% pod 58% normální hodnoty v posuzované oblasti zahrnující šedou a bílou hmotu (19), což by po přepočtu na normální hodnoty mozkové tkáně zjištěné stejnou metodou odpovídalo absolutní hodnotě PBV v rozmezí cca 0,97 až 2,54 ml/100g. Přestože hodnoty CBV získané dynamickou CTP nelze beze zbytku porovnávat v hodnotami PBV získanými jednorázovou akvizicí dat, vzhledem k tomu, že bylo zjištěno, že hodnoty CBV určené dynamickou PCT se v jádru ischemie mezi šedou a bílou hmotou významně neliší (32) i přes rozdílné mikroanatomické uspořádání kapilární sítě (33), lze považovat námi zjištěnou hodnotu jako reálnou.

Pro statistické zhodnocení výsledků byl použit MCC jako obdoba χ^2 statistiky s jasnou interpretací. Pro otestování vztahu mezi prahovou hodnotou PBV a pravděpodobnosti dokončení ischemie byla vzhledem k předpokládanému nelineárnímu vztahu zvolena metoda logistické regrese. Vzhledem k asymetrickému rozložení hodnot porovnávaných hodnot

objemů byly pro statistické zhodnocení použity neparametrické testy v příslušném párovém nebo nepárovém uspořádání.

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

Vzhledem k dynamické povaze ischemie s časovou závislostí přeměny penumbry v dokončenou ischemii může tento faktor rovněž ovlivňovat námi zjištěnou prahovou hodnotu PBV. Za druhé, zatím stále není jednota v posuzování rozsahu výsledného infarktového ložiska. Jsou používány různé protokoly využívající CT a MR v různých časových odstupech od příhody. Při kvantitativním stanovení kritických hodnot CBV pomocí dynamického CTP vyšetření byly zjištěny odlišné hodnoty při porovnávání s vstupním MR-DWI zobrazením a kontrolnímu FLAIR/DWI (31). V naší práci byla využita data vyšetření indikovaných pouze v rámci standardního léčebného protokolu pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou, jež standardně zahrnuje pouze kontrolní CT vyšetření s odstupem 24 h, kdy ještě nemusí být ohraničení výsledného infarktového ložiska v CT obraze dokončeno. Za třetí, vliv jednotlivých faktorů ovlivňující prahovou kritickou hodnotu PBV jako velikost a trvání ischemie je nutno stále považovat jako hypotetický, neboť je pravděpodobné, že se vzájemně ovlivňují. Pro komplexní zhodnocení jejich vzájemných vazeb a statistické ověření hypotéz logistickým regresivním modelem o více proměnných by byl nutný větší rozsah souboru

6 Závěr

6.1 Ověření korelace PBV map s výsledným infarktem

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

6.2 Určení kritické hodnoty PBV

Byla navržena optimální kritická hodnota PBV k identifikaci jádra v akutním stadiu ischemického infarktu. Hodnota $PBV < 2,0 \text{ ml}/100 \text{ g}$ je vysoce senzitivní po kriticky

perfundovanou mozkovou tkáň, hodnota PBV 1,6 ml/100 g byla určena jako optimální pro vymezení jádra ischemického infarktu.

Konstrukce PBV map využívá standardní zdrojová CTA data. Při provedení CTA vyšetření lze zhodnotit mozkovou perfúzi bez nutnosti zvýšení radiační zátěže pacienta a dávky aplikované kontrastní látky. Hodnocení mozkové perfúze pomocí PBV map nemůže beze zbytku nahradit dynamické CTP vyšetření, které v optimálním případě kromě poměrně přesného určení jádra ischemie zobrazí i mozkovou tkáň potencionálně ohroženou ischemií. I když se stále technika CTP zdokonaluje po stránce hardware i software a objevují se již přístroje schopné pokrýt celou mozkovou tkáň, zůstává hlavním limitem této metody právě omezený rozsah vyšetření. Dalším limitujícím faktorem u neklidných pacientů je množství pohybových artefaktů, jejichž riziko je úměrné akviziční době vyšetření, a může tak CTP vyšetření zcela znehodnotit. Vzhledem k tomu, že standardní protokol multimodálního CT vyšetření pacienta s ischemickým iktem obsahuje NCCT, CTP i CTA vyšetření, může konstrukce PBV map zvláště při selhání CTP vyšetření poskytnout další cenné informace o stavu mozkové perfúze a přispět k volbě správné léčebné strategie.

Zkratky

ACA	arteria cerebri anterior
AIF	arterial input function
ASK	The Australian Streptokinase Trial
ASPECTS	The Alberta Stroke Programme Early CT Score
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
CMP	cévní mozková příhoda
CPR	curved planar reconstruction
CR	curved reformat
CT	výpočetní tomografie
CTA	CT angiografie
CTA-SI	zdrojové řezy CT angiografie
CTP	perfúzní výpočetní tomografie
DEDAS	Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke
DIAS	The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial

DSA	digitální subtrakční angiografie
DSC	dynamic susceptibility contrast
DWI	difúzně vážené zobrazení magnetickou rezonancí
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
ICA	arteria carotis interna
ICH	intracerebrální krvácení
KL	kontrastní látka
MCA	arteria cerebri media
MIP	maximal intensity projection
MPR	multiplanar reformat
MR	magnetické rezonance
MRA	magnetická rezonanční angiografie
MTT	mean transit time
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study
PACS	Picture Archiving and Communication System
PBV	Perfused blood volume
PCA	arteria cerebri posterior
PET	pozitronové emisní tomografie
Proact II	The second Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial
PWI	perfúzní magnetická rezonance
ROI	region of interest
SPECT	jednofotonová emisní počítačové tomografie
TDC	time density curve
TP	time to peak perfusion
TS	time to start perfusion
VOF	venous output function
VRT	volume rendering technique
XeCT	xenonová výpočetní tomografie

Literatura

1. 1999 World Health Organization. International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. J.Hypertens 1999; 17: 151-83.

2. Cerebrovaskulární sekce České lékařské společnosti JEP. Národní cerebrovaskulární program. Available from: URL: <http://www.cmp.cz/ncp.doc>
3. Astrup J, Siesjo BK, Simon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
5. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003-11.
6. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55(11): 1649-55.
7. Cerebrovaskulární sekce České lékařské společnosti JEP. Standard pro podání systémové trombolýzy pacientům s akutním mozkovým infarktem. Available from: URL: <http://www.czech-neuro.cz/att/L/s/R/phpLsR6Iq.doc>
8. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Available from: URL: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_English.pdf
9. Mayer TE, Schulte-Altendorfer G, Dorste DW, Brückmann H. Serial CT and MRI of ischemic cerebral infarcts: frequency and clinical impact of haemorrhagic transformation. *Neuroradiology* 2000; 42: 233-9.
10. R. E. Latchaw, M. J. Alberts, M. H. Lev, J. J. Connors, R. E. Harbaugh, R. T. Higashida, R. Hobson, C. S. Kidwell, W. J. Koroshetz, V. Mathews, et al. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, November 1, 2009; 40(11): 3646 - 3678.
11. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36:66-73.
12. Rohan V, Ševčík P, Ferda J, Polívka J, Kreuzberg B, Ambler Z. Klinický pohled na výpočetní tomografii u akutní ischémie mozku. *Česk Slov Neurol N* 2007; 70/103(6): 642-652.
13. Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, et al. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* 2004; 35: 1652-8.
14. Schramm P, Schellinger PD, Fiebich JB, Heiland S, Jansen O, Knauth M, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33(10): 2426-32.
15. Schwamm LH, Rosenthal ES, Swap CJ, Rosand J, Rordorf G, Lev HM, et al. Hypoattenuation on CT Angiographic Source Images Predicts Risk of Intracerebral Hemorrhage and Outcome after Intra-Arterial Reperfusion Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1798-1803.
16. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47(4): 462-9.

17. Hamberg LM, Hunter GJ, Kierstead D, et al. Measurement of cerebral blood volume with subtraction three-dimensional functional CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1861–69.
18. Hunter GJ, Hamberg LM, Ponzo JA, et al. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:29–37.
19. Hunter GJ, Silvennoinen HM, Hamberg LM, et al. Whole-brain CT perfusion measurement of perfused cerebral blood volume in acute ischemic stroke: probability curve for regional infarction. *Radiology* 2003; 227(3): 725-30.
20. Kloska SP, Fischer T, Nabavi DG, Dittrich R, Ditt H, Klotz E, Fischbach R, Ringelstein EB, Heindel W. Color-coded perfused blood volume imaging using multidetector CT: initial results of whole-brain perfusion analysis in acute cerebral ischemia. *Eur Radiol.* 2007 Sep;17(9):2352-8.
21. Wittkamp G, Buerke B, Dziewas R, Ditt H, Seidensticker P, Heindel W, Kloska SP. Whole brain perfused blood volume CT: visualization of infarcted tissue compared to quantitative perfusion CT. *Acad Radiol.* 2010 Apr;17(4):427-32.
22. Zhu, H.-Y., Geng, D.-Y., Geng, C.-M. and Wei, D.-M. , An Initial Study of Three-Dimensional Perfused Blood Volume Computed Tomography Imaging of Patients with Anterior Circulation Hyperacute Cerebral Infarction. *J Neuroimaging* 2011. in press. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00573.x.
23. Lu J, et al., Three-dimensional whole-brain perfused blood volume imaging with multimodal CT for evaluation of acute ischaemic stroke, *Clinical Radiology* 2011;23: in press. doi:10.1016/j.crad.2011.01.003
24. Maule P, Rohan V, Klečková J. Whole Brain CT Perfusion Maps. The Fourth International Conference on Systems 2009, 1.-6.3.2009, Cancun, Mexico icons pp. 247-250. Available from: URL: <http://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/ICONS.2009.37>
25. Phelps ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM. In vivo regional cerebral blood volume by x-ray fluorescence: validation of method. *J Appl Physiol* 1973;35:741–47.
26. Sabatini U, Celsis P, Viallard G, Rascol A, Marc-Vergens J-P. Quantitative assessment of cerebral blood volume by singlephoton emission computed tomography. *Stroke* 1991;22: 324–330
27. Včelák P, Klečková J. AnonMed -- Automatic Rule-Based De-Identification Tool for Medical Data [online]. 2010 [cit. 2011-03-17]. AnonMed. Available from: URL: <http://home.zcu.cz/~vcelak/sw/anonmed/>
28. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [online]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: URL: <http://www.R-project.org/> ISBN 3-900051-07-0.
29. Wessa, P. (2011), Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.23-r6, URL <http://www.wessa.net/>
30. Ryan TP. Logistic regression In: Modern regression methods. New York, NY: Wiley, 1997; 255-314
31. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT Assessment of Infarct Core and Penumbra. *Stroke* 2006; 37: 979-85.
32. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W, Gonzalez RG, Lev MH. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 20–5.
33. Tonar Z, Kochová P, Cimrman R, Witter K, Janáček J, Rohan V. Microstructure Oriented Modelling of Hierarchically Perfused Porous Media for Cerebral Blood Flow

Abstrakt

Uvod a cíle: Cévní mozkové příhody (CMP) jsou ve vyspělých zemích třetí nejčastější příčinou smrti (1) a nejčastější příčinou invalidity obyvatelstva ve věku nad 60 let. Pro volbu optimálního léčebného postupu má zásadní význam rychlé zhodnocení rozsahu nevratně postižené mozkové tkáně a mozkové tkáně potencionálně zachranitelné. Cílem této práce je ověřit možnosti předpovědi jádra mozkové ischemie u pacientů s akutní CMP pomocí automatického zpracování zdrojových dat výpočetní tomografické angiografie (CTA-SI) a nektrastního vyšetření výpočetní tomografi (NCCT) vytvořením perfused blood volume (PBV) map celého mozku u pacientů s akutním ischemickým iktem. Zjistit korelaci takto vytvořených map s rozsahem výsledného infarktu. Dalším cílem práce je určit optimální kvantitativní kritickou hodnotu PBV pro identifikaci jádra ischemie v akutním stadiu ischemického iktu.

Soubor a metoda: Pomocí prototypového software byla CTA-SI a NCCT data zpracována k vytvoření PBV map u 37 pacientů s akutním ischemickým iktem, u kterých byla angiograficky prokázána rekanalizace uzavřené tepny intravenózní trombolýzou. Tyto mapy byly automaticky porovnány s rozsahem dokončeného infarktu na kontrolním NCCT. U pacientů s dokončeným infarktem byla provedena pixel-by-pixel analýza dokončeného infarktu a jádra infarktu vytýčeného na PBV mapách při použití různých kritických hodnot PBV. Pro určení optimální kritické hodnoty PBV s nejlepší korelací byl použit Matthews correlation coefficient (MCC). Pro takto určenou optimální hodnotu PBV byl vypočten objem jádra infarktu na PBV mapách. U pacientů bez dokončené ischemie byla určena minimální hodnota PBV. Pomocí logistické regresní analýzy byla vytvořena pravděpodobnostní křivka dokončení ischemie jako funkce kritické hodnoty PBV. Pro porovnání objemu vypočteného jádra infarktu a objemu dokončené ischemie byl použit Spearmanův korelační koeficient a Wilcoxonův korelační koeficient.

Výsledky: Kritická hodnota PBV v oblasti jádra ischemie nejlépe korelující u 25 pacientů s dokončeným infarktem se pohybovala v rozmezí 1,2 – 2,0 ml/100 g, s optimální kritickou hodnotu PBV 1,6 ml/100 g (MCC = 0,57), senzitivitou (0,50; 0,90) a specificitou (0,98; 0,99). U pacientů bez průkazu dokončeného infarktu na kontrolním CT vyšetření se pohybovaly minimální hodnoty PBV v rozmezí 1,8 – 2,6 ml/100 g. Rozdíl mezi kritickými

hodnotami PBV v oblasti jádra ischemie a minimálními hodnotami PBV u pacientů bez dokončené ischemie byl statisticky signifikantní ($p < 0.0001$, Spearman -rank). Kritická hodnota PBV pro 0,5 pravděpodobnost dokončení jádra ischemie byla 1,95 ml/100 g (MCC = 0,82), senzitivita (1,0) a specificita (0,50; 0,99). Vypočtené objemy dokončeného infarktu a jádra ischemie vysoce korelovaly pro kritickou hodnotu PBV 1,6 ml/100 g ($\rho = 0,936$, $p < 0,00001$, Spearman-rank) bez statisticky významné difference objemu jádra ischemie a dokončeného infarktu ($p = 0,35$, Wilcoxon). Pro kritickou hodnotu PBV 2,0 ml/100 g vychází rovněž těsná korelace ($\rho = 0,940$, $p < 0,00001$, Spearman -rank), ale dochází k významnému nadhodnocování objemu jádra ischemie ($p \leq 0,0001$, Wilcoxon).

Závěr: PBV mapy pokrývající mozkovou tkáň v plném rozsahu lze použít k pro posouzení jádra mozkového infarktu u pacientů s akutním ischemickým iktem.

Summary

Background and Purpose: Ischemic stroke is the 3rd most common cause of death and most common cause of permanent disability in developed countries. Rapid diagnostic work-up with reliable assessment of infarcted brain tissue and potentially salvageable brain tissue is critical for acute stroke management. The first aim of this study is to assess delineation of infarct core in acute stroke patients using whole brain perfused blood volume (PBV) maps. These maps are calculated by automatic processing from computed tomography angiography source images (CTA-SI) and non-contrast computed tomography (NCCT) data. The second aim is to determine optimal quantitative threshold of PBV for infarct core identification in acute stroke setting.

Material and methods: PBV maps were constructed using prototype software from NCCT and CTA-SI data in 37 acute ischemic stroke patients with angiographically proved recanalization after intravenous thrombolytic treatment. These PBV maps were automatically compared with final infarct extension on follow-up NCCT. The anatomic pixel-by-pixel correlation was assessed using Matthew's correlation coefficient (MCC) for infarct core delineation using different critical values of PBV. The optimal threshold with the best correlation was used for infarct volume computation. Minimal PBV values were determined in patients without final infarction. Logistic regression analysis was used to create a probability curve as a function of critical PBV threshold in patient with final infarction and minimal PBV value in patient without completed infarction. The ischemic core volume and

the final infarct volume were compared using Spearman rank correlation coefficient and Wilcoxon-rank sum test.

Results: The absolute PBV thresholds for infarct core delineation in 25 patients with completed infarction varied in wide range 1.2 – 2.0 ml/100 g with the best overall correlation for PBV 1.6 ml/100 g (MCC = 0.57), sensitivity (0.50; 0.90) and specificity (0.98; 0.99). The minimal PBV values in patients without completed infarction varied in the range 1.8 - 2.6 ml/100 g. These values were significantly different ($p < 0.0001$, Spearman-rank). The absolute PBV at which the probability of completed infarction reached 0.5 was 1.95 ml/100 g (MCC = 0.82), sensitivity (1.0) and specificity (0.50; 0.99). The volumes of infarcted tissue were highly correlated with the volumes of the infarct core with the threshold PBV 1.6 g/100 ml ($\rho = 0.936$, $p < 0.00001$, Spearman-rank) without any significant difference of mean ($p = 0.35$, Wilcoxon). Also there was high correlation of the volumes with the threshold PBV = 2.0 ml/100g ($\rho = 0,940$, $p < 0.00001$, Spearman-rank), but with a significant overestimation of the infarct core volumes ($p \leq 0.0001$, Wilcoxon).

Conclusion: PBV map can be used for the prediction of the infarct core in patient with acute stroke with whole brain coverage.

Seznam prací doktoranda související s řešenou problematikou

Ševčík P., Polívka J., Rohan V., Hess O.: Vliv oboustranného zúžení vnitřní krkavice na cerebrovaskulární rezervní kapacitu zadního mozkového povodí. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(6): s. 68-71.

Rohan V, Ševčík P, Ferda J, Polívka J, Kreuzberg B, Ambler Z.: Klinický pohled na výpočetní tomografii u akutní ischemie mozku. *Česk Slov Neurol N* 2007; 70/103(6): s. 642-652.

Ferda J., Kastner J., Kreuzberg B., Novák M., Rohan V.: Zobrazení akutní mozkové ischemie. *Ces Radiol* 2007; 61(3): 231-241

Mraček J., Holečková I., Mork J., Ševčík P., Rohan V. Časná karotická endarterektomie pro reziduální kritickou stenózu krkavice po intravenózní trombolýze. *Cesk Slov Neurol. N* 2009; 72/105(2) 173-177

Maule P., Rohan V., Klečková J.: Whole Brain CT Perfusion Maps. The Fourth International Conference on Systems ICONS 2009, Cancun, Mexico, ICONS, 2009. s. 247-250
<http://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/ICONS.2009.37>

Tonar Z., Kochová P., Cimrman R., Witter K., Janáček J., Rohan V.: Microstructure Oriented Modelling of Hierarchically Perfused Porous Media for Cerebral Blood Flow Evaluation. *Key Engineering Materials Vol. 465* (2011) s. 286-289
Switzerland: Trans Tech Publications 2011
doi:10.4028/www.scientific.net/KEM.465.286

Včelák P., Klečková J., Rohan V.: Cerebrovascular Diseases Research Based on Heterogeneous Medical Data Mining and Knowledge Base. *ICITST*, London: Infonomics Society, 2010. s. 345-350
ISSN-ISBN: 978-0-9564263-6-9

Včelák P., Klečková J., Rohan V.: Cerebrovascular Diseases Research Database. *Proceedings 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics BMEI 2010*; Vol. 7, New York: IEEE, 2010. s. 2687-2691.
ISSN-ISBN: 978-1-4244-6496-8

Včelák P, Klečková J, Rohan V.: Experimental Database Implementation for the Cerebrovascular Research Integrates Together Different Kinds of Medical Data. *INVOV 2010*, Setubal: SciTePress, 2010. s 111-114.
ISSN-ISBN: 978-989-8425-15-7

Rohan V, Ševčík P, Suchá J, Vacovská H, Mraček J, Holečková I, Lavička P, Včelák P, Polívka J.: Maligní edém po trombolýze infarktu v povodí střední mozkové tepny *Cesk Slov Neurol. N* 2010; 73/106(suppl): S12

Polívka J, Ševčík P, Rohan V, Lukešová A, Suchá J, Vacovská H, Peterka M, Žák J.: Trombolytická léčba iktu ve FN Plzeň – lze dosáhnout více? *Cesk Slov Neurol. N* 2010; 73/106 (suppl 1): S13

