

Radiološke slikovnopreiskovalne metode pri akutni možganski kapi

Imaging of acute cerebral ischemia

Katarina Šurlan Popovič, Urška Lamot

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

Urška Lamot,
e: urska_lamot@hotmail.com

Ključne besede:

infarkt; penumbra; magnetna resonanca; računalniška tomografija

Key words:

infarct; penumbra; magnetic resonance imaging; computed tomography

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 70–6

Prispelo: 19. jan. 2014,
Sprejeto: 2. dec. 2014

Izvleček

Akutna možganska kap je tretji najpogostejši vzrok umrljivosti in glavni vzrok pridobljene invalidnosti. Z radiološkimi slikovnopreiskovalnimi metodami pri bolnikih s kliničnim sumom na akutno možgansko kap poskušamo pridobiti informacije o trenutnem stanju možganskega tkiva. To najbolje dosežemo z združevanjem različnih tehnik računalniške tomografije ali magnetne resonančne. Nativno računalniško tomografijo ali magnetno resonanco glave uporabljamo za izključevanje krvavitev in prikaz morfoloških znakov akutne možganske kapi. Računalniško tomografsko in magnetno resonančno perfuzijsko slikanje ter magnetno resonančno difuzijsko slikanje omogočajo opredelitev nepovratno prizadetega možganskega tkiva in področja penumbre. Pri računalniški tomografski angiografiji in magnetno resonančni angiografiji prikazemo znotrajlobanjske in vratne arterije.

Abstract

Stroke is the third most common cause of death in the developed world and the leading cause of adult disability. The goals of imaging evaluation of acute stroke when presented in patients with raised clinical suspicion of an acute stroke are to obtain accurate information about the current state of brain tissue. A comprehensive evaluation is best achieved by a combination of computed tomography or magnetic resonance imaging technique. Unenhanced computed tomography and magnetic resonance imaging can help rule out hemorrhage and identify early morphologic signs of acute brain ischemia. Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging and magnetic resonance diffusion weight imaging can help depict unsalvageable ischemic brain tissue and the area of penumbra. Computed tomography angiography and magnetic resonance angiography are widely used techniques for assessment of both, the intracranial and neck circulation.

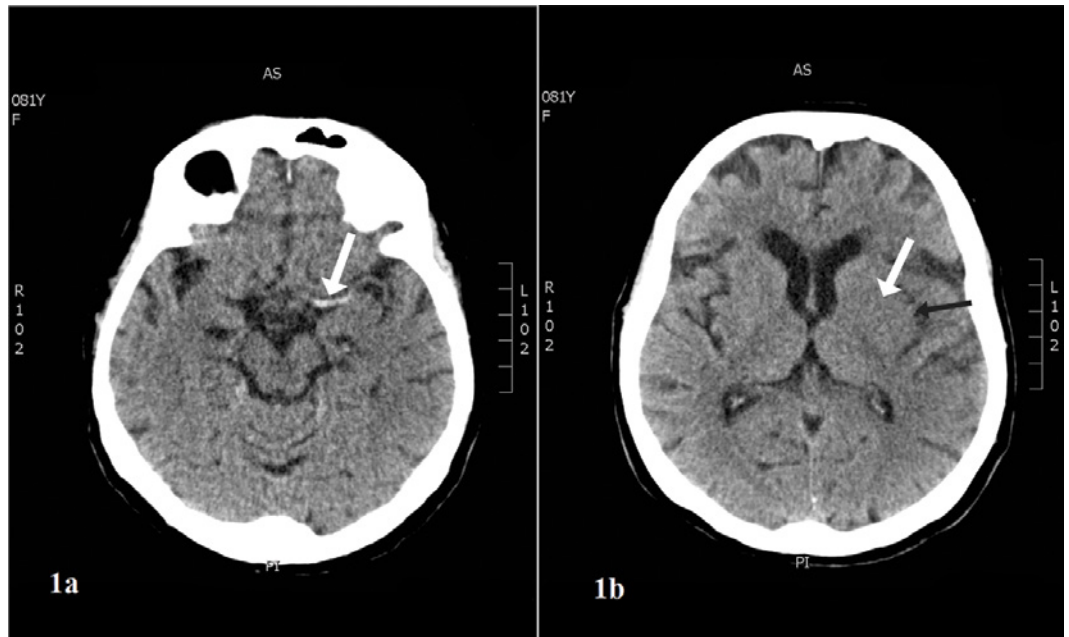
Uvod

Akutna možganska kap je nenaden izpad določenih možganskih funkcij, ki nastane zaradi nenadne motnje pretoka krvi v določenih delih možganov.^{1–6} Akutna možganska kap je tretji najpogostejši vzrok umrljivosti (za miokardnim infarktom) in glavni vzrok pridobljene invalidnosti.^{1,7,8} Vzroki za nastanek akutne možganske kapi so zapora žilja z emboli, s trombi in disekcija arterije.^{5,6,9} Najpogostejši so embolični infarkti, katerih vir so srce in ateromatozni plaki notranjih vratnih arterij.^{4,5,9,10} Ti prizadenejo predvsem srednjo možgansko arterijo, ker je ta nadaljevanje notranje vratne arterije.^{5,9,10}

Večina trombotičnih zapor, ki so vzrok za akutno možgansko kap, nastane kot posledica ateroskleroze.^{4,9}

Pri akutni možganski kapi gre navadno za nepopolno ishemijo, saj lahko prizadeto področje še prejema kri iz delno zaprte arterije ali prek priležnih arterij.^{11–13} Tako nastane osrednje, zaradi kapi nepovratno prizadeto ali infarcirano tkivo, obdano z okolnim področjem delno oziroma še povratno prizadetih celic, ki se imenuje penumbra.^{12–15} Celice v področju penumbre delujejo oslABLJENO, vendar preživijo tudi več ur po kliničnem nastanku možganske kapi

Slika 1 a: Nativni CT glave – »znak bele MCA« (bela puščica posredno kaže na akutno zaporo žile), b: Nativni CT glave (pri isti bolnici kot a) – »znak izginjajočih bazalnih ganglijev« ali hipodenzno področje levega lentiformnega jedra (bela puščica) in »znak otekle inzule« ali zabrisana meja skorje leve inzule (črna puščica).



in jih s pravočasno vzpostavitvijo pretoka krvi lahko še rešimo.¹²

Za pravilen izbor zdravljenja akutne možganske kapi je odločilen čas nastanka simptomov in kliničnih znakov.¹² Diagnozo akutne možganske kapi postavimo s kombinacijo kliničnega pregleda, laboratorijskih preiskav in radioloških slikovnopreiskovalnih metod.¹

Pred razvojem učinkovitega zdravljenja akutne možganske kapi smo uporabljali radiološke slikovnopreiskovalne metode le za izključevanje krvavitve in drugih stanj, ki imajo podobno klinično sliko, na primer okužbe in tumorji.^{8,12} Razvoju novih metod zdravljenja akutne možganske kapi je sledil razvoj funkcionalnih radioloških tehnik slikanja, katerih namen je prepoznavanje penumbre oziroma z ustreznim zdravljenjem še rešljivega možganskega tkiva.¹²

Radiološke slikovnopreiskovalne metode pri akutni možganski kapi

Z radiološkimi slikovnopreiskovalnimi metodami pri bolnikih s kliničnim sumom na akutno možgansko kap poskušamo pridobiti informacije o trenutnem stanju možganskega tkiva, kar sistematično ocenjujemo s pregledom štirih **P (PPPP)** po Rowleyu: parnihim, žilje (*angl.* pipes), perfuzija, penum-

bra.¹⁶ To najbolj dosežemo z združevanjem različnih tehnik računalniške tomografije (CT) ali magnetne resonance (MRI).^{12,17} Na podlagi informacij, pridobljenih s kliničnim pregledom in radiološkimi slikovnopreiskovalnimi metodami, se odločimo, kateri bolniki z akutno možgansko kapjo so primerni za zdravljenje s trombolizo ali invazivnimi radiološkimi posegi (mehansko trombektomijo).^{12,18}

Diagnostični protokol CT pri sumu na akutno možgansko kap

Večina urgentnih centrov za oceno možganske kapi uporablja protokole CT, saj so hitrejši, dostopnejši in zato manj obremenilni za nevrološko prizadete bolnike kot protokoli MRI.^{8,17} Celoten protokol CT, s katerim ocenimo možganovino, znotrajlobanjsko in vratno žilje ter področje penumbre, izvedemo v približno 5 minutah.^{12,17} Opravimo ga pri bolnikih z akutno možgansko kapjo, ki so jih v bolnišnico pripeljali znotraj časovnega okna, v katerem jih še lahko zdravimo z namenom vnovič vzpostaviti pretok krvi v prizadetem področju možganovine.^{8,17} Pomanjkljivost CT-preiskav je izpostavitve bolnikov ionizirajočemu sevanju in uporaba jodovih kontrastnih sredstev, zaradi katerih

Slika 2: CTA možganskega žilja – motnja v polnitvi žile po kontrastnem sredstvu v poteku leve MCA (bela puščica) prikaže mesto zapore žile, ki je vzrok akutne ishemične možganske kapi.



lahko pride do alergijskih reakcij in poslabšanja ledvične funkcije.¹⁷

Nativni CT glave je lahko dostopna in hitro izvedljiva slikovnodiaagnostična tehnika, ki ne zahteva znotrajžilnega dovajanja kontrastnih sredstev.⁷ Uporabljamo jo za izključevanje krvavitev in prikaz CT-znakov akutne možganske kapi.^{12,19} Občutljivost nativnega CT glave tri do šest ur po infarktu je okrog 60 %.¹² CT-znak akutne možganske kapi je hiperdenzno področje prizadete znotrajlobanjske žile, ki predstavlja s trombom ali z embolom zaprto žilo, kar vidimo pri 30 % infarktov v področju srednje možganske arterije (t. i. »znak bele srednje možganske arterije«) (Slika 1a).^{2,8,12} Hiperdenznost prizadetega žilja redkeje vidimo v področju znotrajlobanjskega dela notranje vratne arterije, bazilarne arterije in vej srednje možganske arterije v področju silvične fisure (t. i. znak pike – *angl.* dot sign).^{2,4,12}

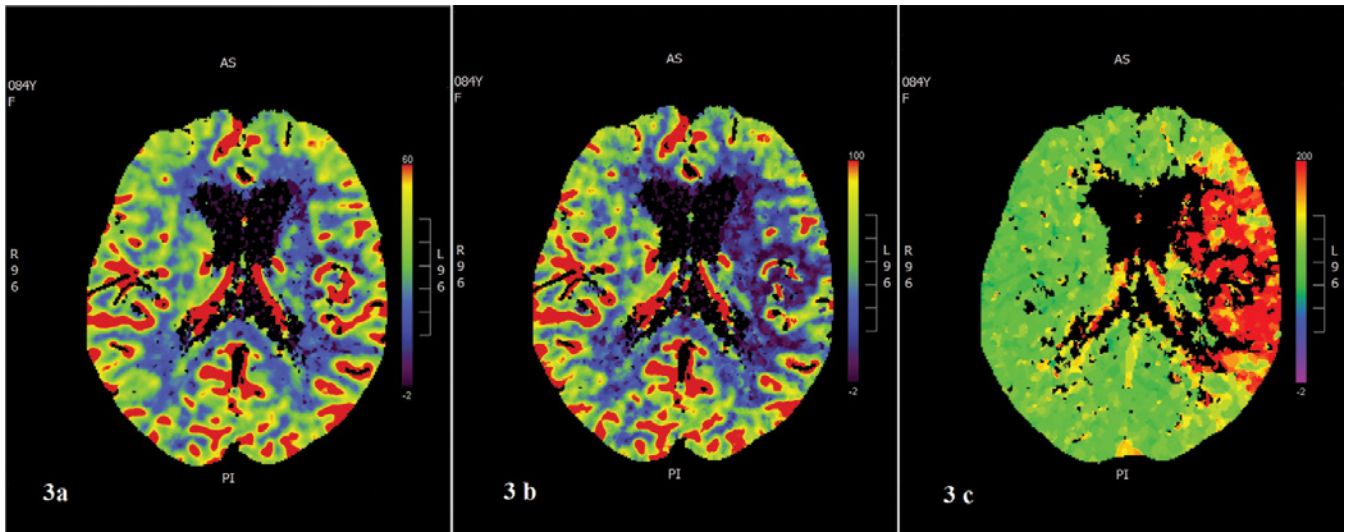
Ostali CT-znaki akutne možganske kapi so zabrisana razmejitev med sivo in belo možganovino, zabrisana možganska skorja v področju inzule, hipodenzna bazalna jedra in utesnitev možganskih likvorskih prostorov.^{12,15,19} Zabrisanost razmejitve med sivo in belo možganovino vidimo pri 50–70 % bolnikov v času prvih treh ur po nastan-

ku zapore arterije, najpogosteje v področju skorje inzule, t. i. znak otekle inzule (*angl.* insular ribbon sign) in področju bazalnih ganglijev, t. i. znak izginjajočih bazalnih ganglijev (*angl.* disappearing basal ganglia sign) (Slika 1b).^{2,8,12,20}

Klinastno oblikovano, hipodenzno področje možganskega parenhima z nejasno razmejitvijo med sivo in belo možganovino ter utesnitev možganskih sulkusov sta navadno posledici zapore velikih žil.^{2,8,12,21}

CT angiografija (CTA) je široko uporabljena metoda, pri kateri z dovajanjem neionskega jodnega kontrastnega sredstva ocenimo znotrajlobanjsko in vratno žilje.^{12,22} Pri preiskavi uporabimo kontrastno sredstvo za ojačitev denznosti žilja in tako prikažemo motnje v polnitvi žile po kontrastnem sredstvu v znotrajlobanjskem žilju, ki so posledica trombotične ali embolične zapore (Slika 2), ter ocenimo vratne arterije.^{22,23}

CTA-znaki zapore žilja so nenadna ustavitev kontrasta pred zaporo (t. i. znak prekinjene žile – *angl.* cut off sign), oblivanje tromba s kontrastnim sredstvom (t. i. znak tramvajske proge – *angl.* tram-track sign), znak meniskusa (t. i. *angl.* meniscus sign) in koničasto zoženje svetline, izpolnjene s kon-



Slika 3 a: CT perfuzijsko slikanje – mapa VK prikazuje manjše področje zmanjšane VK v levi možganski polobli (temno modra področja), ki zaradi ishemične možganske kapi predstavlja nepovratno prizadeto možgansko tkivo, b: CT perfuzijsko slikanje – mapa PK pri isti bolnici prikazuje področje zmanjšane PK v levi možganski polobli (temno modra področja). Neujemanje med področjem z zmanjšanim VK in PK pokaže področje penumbre – področje še povratno prizadetih celic možganskega tkiva, c: CT perfuzijsko slikanje – mapa MTT prikazuje področje podaljšane MTT v levi možganski polobli (rdeča področja, neujemanje med področjem z zmanjšanim VK in podaljšanim MTT predstavlja penumbro).

trastnim sredstvom (t. i. znak podganjega repa – *angl.* rat tail narrowing sign).^{8,12,22,23,24} Ostale spremembe, ki jih lahko vidimo med preiskavo CTA pri akutni možganski kapi, so počasno polnjenje znotrajlobanjskih arterij, kolateralni krvni obtok in povečana prekrvitev v okolici infarciarane tkiva (t. i. *angl.* luxury perfusion).^{8,12,24}

S preiskavo CTA znotrajlobanjskega in vratnega žilja lahko prikažemo tudi vzrok možganske kapi (npr. ateroskleroza, disekcija), prepoznamo omejitve za endovaskularno zdravljenje (zožitve, zavoje) in ocenimo kolateralni krvni pretok.^{12,24} Prikaz vzroka in mesta zapore žile s pomočjo preiskave CTA je pomembno vodilo za izbiro ustreznega zdravljenja.¹²

CT perfuzijsko slikanje omogoča opredelitev nepovratno prizadetega možganskega tkiva in področja penumbre pri bolnikih z akutno možgansko kapjo.^{8,25-27} S CT-perfuzijo merimo perfuzijske parametre, kot so volumen krvi na volumsko enoto možganskega tkiva (VK), pretok krvi v volumski enoti možganskega tkiva (PK), časovno razliko med arterijskim pritokom in venskimi odtokom krvi (t. i. povprečni čas prehoda (PČP)) ter čas, ki je potreben, da je denznost možganskega tkiva po dovajanju jednega kontrastnega sredstva najizrazitejša.^{7,8,12,15,26,27} Glede na neujemanje navedenih parametrov v različnih področjih možganov ločimo področje penumbre od področja nepovratno prizadetega možganskega tkiva.¹⁵ Področje odmrlega tkiva se pokaže kot področje znižane VK (Slika

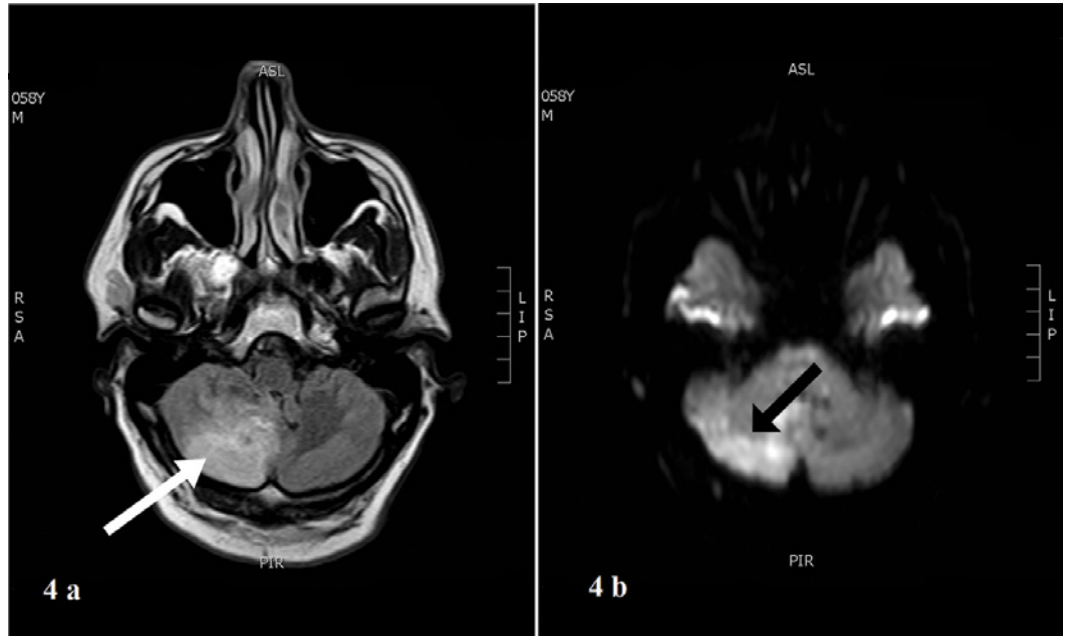
3 a) in PK (Slika 3 b) ter podaljšane PČP (Slika 3 c).^{15,26-29} Področje penumbre ima ohranjen ali malenkostno zvišan VK (Slika 3 a), znižan PK (Slika 3 b) in podaljšan PČP (Slika 3 c).^{12,15,23,26-29}

Prikaz penumbre s CT perfuzijo nam omogoča oceno, koliko tkiva je mogoče rešiti s postopki zdravljenja za vnovično vzpostavitev pretoka krvi v žilah.¹² V primerjavi z drugimi slikovnopreiskovalnimi metodami, ki omogočajo prikaz navedenih parametrov, je CT perfuzija dostopna in hitra metoda, ki jo izvajamo na večreznih spiralnih CT napravah nemudoma po nativnem CT glave.³⁰

MRI pri sumu na akutno možgansko kap

Protokol MRI pri sumu na akutno možgansko kap zajema **morfološki prikaz možganovine (MRI), difuzijsko obteženo slikanje (DWI), angiografijo (MRA) in perfuzijsko obteženo slikanje (PWI)**. Izpeljemo ga v približno 20–30 minutah.^{17,31} Pomanjkljivost protokola MRI je torej daljši čas preiskave, slabša dostopnost naprav za MRI v urgentnih centrih in možnost kontraindikacij za MRI preiskavo (kovinski vsadki, klavstrofobija, nevrološko ali kardiorespiratorno nestabilni bolniki itd.).^{7,8,12} V nasprotju s protokolom CT ima večjo občutljivost in specifičnost pri prikazu morfoloških in funkcionalnih posledic akutne možganske kapi, bolniki niso izpostavljeni ionizirajočemu sevanju in uporaba gadolinijevih kon-

Slika 4 a: Akutna ishemična možganska kap v področju desne poloble malih možganov in desni polovici vermisa, ki se kaže kot hiperintenzivni signal na sekvenci FLAIR (bela puščica), b: restrikcija difuzije na sekvenci DWI (črna puščica).



trastnih sredstev izjemno redko povzroča alergijske reakcije ter nefrotoksičnost.^{8,12,17}

Med sekvencami MRI, ki jih uporabljamo v protokolu akutne možganske kapi, je najbolj občutljiva sekvenca FLAIR, ki prikaže otekanje možganske skorje in hiperintenzivni signal v področju kapi (Slika 4 a).^{12,32}

Te spremembe so v prvih nekaj urah po akutnem dogodku vidne le pri 30–50 % bolnikov, po sedmih urah pa pri vseh bolnikih z akutno možgansko kapjo.³² Že nekaj minut po nastanku akutne možganske kapi se razvije znotrajcelični ali citotoksičen edem, ki omejuje difuzijo vode v membranah astrocitov.^{8,32–34} Omejeno difuzijo vode v področju akutne možganske kapi pokažemo z zvišanim signalom na sekvencah DWI (Slika 4 b) oziroma kot znižane vrednosti koeficienta ADC (*angl.* apparent diffusion coefficient, navidezni difuzijski koeficient) na izračunanih mapah ADC.^{2,34} Področje omejene difuzije predstavlja področje nepovratno prizadetega tkiva. Penumbro pri MRI preiskavi ocenimo kot neujemanje v velikosti prizadetega področja med difuzijsko obteženim slikanjem in sekvenco FLAIR ali perfuzijskim MRI.^{12,31,32}

Za prikaz mikrokrvavitev v možganskem parenhimu, ki so dejavnik tveganja za nastanek krvavitve v področje infarkta po antikoagulacijskem zdravljenju, uporabljamo gradientno sekvenco T2*.^{2,12,31}

Podobno kot CTA tudi MRA uporabljamo za prikaz znotrajlobanjskega in vratnega žilja.^{12,24}

Digitalno subtraksijsko angiografijo (DSA) pri akutni možganski kapi opravimo le kot uvodno kontrolno slikanje pred intraarterijsko trombolizo ali mehansko trombektomijo.^{12,23,18} Z njo natančno prikažemo položaj in dolžino strdka ter obseg kolateralnega obtoka.^{12,18,23,24} Zapore velikih žil se pri slikanju z DSA pokažejo kot nenadna prekinitvev kontrastno obarvanega žilja.^{12,18,23,24} Znaki zapore žile so enaki kot pri preiskavi CTA ali MRA.^{12,22–24,35,36}

Zaključek

Radiološke slikovnopreiskovalne metode so v zadnjih dveh desetletjih doživele izjemen razvoj, saj danes poleg možnosti postavitve diagnoze akutne možganske kapi omogočajo tudi oceno funkcionalnega stanja ishemičnega tkiva.^{12,16} Z njihovo pomočjo torej poskušamo pridobiti čim bolj celovite informacije o trenutnem stanju možganskega tkiva pri bolnikih s kliničnim sumom na akutno možgansko kap, kar pa najbolj dosežemo z združevanjem različnih tehnik CT ali MRI.^{12,17} Na podlagi pridobljenih informacij se odločimo za najprimernejšo vrsto zdravljenja.¹²

Literatura

1. Losseff NA, Brown MM. Cerebrovascular disease. In: Fowler TJ, Scadding JW, eds. *Clinical Neurology*. 3rd ed. Vol. 1. London: Arnold; 2003. p. 446–481.
2. Beauchamp NJ Jr, Barker PB, Wang PY, van Zijl PC. Imaging of Acute Cerebral Ischemia. *Radiology*. 1999; 212(2): 307–24.
3. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovič M, Zvan B, Zaletel M. Differences between cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31(4) : 358–64.
4. Žvan B, Zaletel M. Akutna možganska kap IX: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce. Ljubljana. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2014.
5. Žvan B. Ishemična možganska kap. *JAMA*, 2005; 13(4): 192.
6. Žvan B. Zdravljenje bolnika z akutno ishemično možgansko kapjo s trombozo. In: Blinc A, Kozak M, Štalc M, ed. *Obravnava bolnika z žilnimi boleznimi*. Ljubljana. Slovensko zdravniško društvo, Združenje za žilne bolezni, 2009; 105–113.
7. Tomandl BF, Klotz E, Handschu R, Stemper B, Reinhardt F, Huk WJ, et al. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics*. 2003; 23(3): 565–92.
8. De Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF, Izquierdo J, et al. CT Protocol for Acute Stroke: Tips and Tricks for General Radiologists. *Radiographics*. 2008; 28: 1673–1687.
9. Frosch MP. The Nervous System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 859–902.
10. Witt BJ, Ballman KV, Brown RD, Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006; 119(4): 354.e1–9.
11. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12: 723–725.
12. Srinivasan A, Goyal M, Azri FA, Lum C. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *Radiographics*. 2006; 26(1): S75–95.
13. Žvan B. Možganska kap. *Esinapsa*, št. 7, 2014. Dosegljivo 25.11.2014 s spletne strani: <http://sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/last/99/Mo%C5%BEganska%20kap>
14. Hössmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994; 36: 557–565.
15. 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.
16. Rowley HA. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 599–601.
17. Zimmerman RD. Stroke wars: episode IV – CT strikes back. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 1304–1309.
18. Jeromel M, Milosevic ZV, Kocijancic IJ, Lovric D, Svirgelj V, Zvan B. Mechanical revascularization for acute ischemic stroke: a single-center, retrospective analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36(2): 338–45.
19. Kucinski T. Unenhanced CT and acute stroke physiology. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15: 397–407.
20. Nakano S, Iseda T, Kawano H, Yoneyama T, Ikeda T, Wakisaka S. Correlation of early CT signs in the deep middle cerebral artery territories with angiographically confirmed site of arterial occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22 (4): 654–9
21. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Lelerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke*. 1992; 23: 317–324.
22. Katz DA, Marks MP, Napel SA, Bracci PM, Roberts SL. Circle of Willis: evaluation with spiral CT angiography, MR angiography, and conventional angiography. *Radiology*. 1995; 195: 445–449.
23. Sylaja PN, Puetz V, Dzialowski I, et al. Prognostic value of CT angiography in patients with suspected vertebrobasilar ischemia. *J Neuroimaging*. 2008; 18: 46–49.
24. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Krol A, Hill MD, Demchuk AM. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over non-contrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010; 255 (1): 142–53.
25. Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, Reichhart M, Bogousslavsky J, Schnyder P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*. 2007; 68: 694–697.
26. Biesbroek JM, Niesten JM, Dankbaar JW, Biessels GJ, Velthuis BK, Reitsma JB, van der Schaaf IC. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(6): 493–501.
27. Manning NW, Campbell BC, Oxley TJ, Chapot R. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion. *Stroke*. 2014; 45(2): 640–4.
28. Nabavi DG, Cenic A, Craen RA, Gelb AW, Bennett JD, Kozak R, et al. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience. *Radiology*. 1999; 213: 141–149.
29. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*. 2006; 37: 979–985.
30. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology*. 1998; 209: 85–93.
31. MacIntosh BJ, Graham SJ. Magnetic resonance imaging to visualize stroke and characterize stroke recovery: a review. *Front Neurol*. 2013; 60(4): 1–14.
32. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR Imaging Findings That Are

- Useful in Dating Ischemic Stroke. *RadioGraphics*. 2012; 32: 1285–1297.
33. Provenzale JM, Jahan R, Naidich TP, Fox AJ. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. *Radiology*. 2003; 229(2): 347–359
 34. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000; 217(2): 331–345.
 35. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010; 255 (1): 142–53.
 36. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment — systematic review. *Radiology*. 2005; 235(2): 444–453.