

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.831-005.1/.4-073.756.8-037(043.2)

**PLEȘCAN Tatiana**

**DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOZAREA PRECOCE A EVOLUȚIEI  
ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT**

**312.02 – NEUROȘTIINȚE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2022**

Teza a fost elaborată la Catedra Neurologie nr. 1 a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

**Conducător**

Gavriliuc Mihail,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Pascal Oleg,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Rotaru Natalia,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_  
Codreanu Ion,  
doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Susținerea va avea loc la 25.05.2022 ora 14.00 în incinta IP USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.03.2022 (*proces verbal nr. 28 din 3 martie 2022*).

**Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

Moldovanu Ion,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

**Membrii:**

Groppa Stanislav,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,  
academician al AȘM \_\_\_\_\_ *semnătura*

Gavriliuc Mihail,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Lisnic Vitalie,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Marga Simion,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Vovc Victor,  
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Zota Eremei,  
doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

Gasnas Alexandru,  
doctor în științe medicale, asistent universitar \_\_\_\_\_ *semnătura*

**Referenți:**

Condrea Eugeniu, doctor în științe medicale, neurolog, Kliniken Schmieder, or. Kliniken, Germania

Birsasteanu Florin, medic primar radiolog, profesor universitar, UMF “Victor Babeș” Timișoara, România

Codreanu Ion, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Autor  
Pleșcan Tatiana \_\_\_\_\_ *semnătura*

## CUPRINS

<b>LISTA ABREVIERILOR</b>	5
<b>LISTA TABELELOR</b>	7
<b>LISTA FIGURILOR</b>	9
<b>INTRODUCERE</b>	11
<b>1. ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT – DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC</b>	19
1.1. Perfuzia prin tomografie computerizată în managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut	19
1.2. Transformarea hemoragică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut	30
1.3. Condiționarea ischemică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut	38
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU</b>	43
2.1. Caracteristica generală a cercetării	43
2.2. Metode de investigație	47
2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor	56
<b>3. VALOAREA CLINICĂ A TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE MULTI-MODALE ÎN DIAGNOSTICUL, MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PROGNOSTICUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT</b>	60
3.1. Evaluarea parametrilor de perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută și în faza subacută	60
3.2. Determinarea spectrului de factori imagistici susceptibili pentru prognozarea precoce a transformării hemoragice a infarctului cerebral ischemic	95
3.3. Rezultatele clinice și imagistice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu stenoză semnificativă a arterei carotide interne	112
<b>4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b>	123
<b>CONCLUZII GENERALE</b>	152
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	154
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	155
<b>ANEXE</b>	167
Anexa 1. Certificate de drept de autor (AGEPI), Certificate de inovator, Acte de implementare, extras din ședința Catedrei de radiologie pentru aprobare metodelor propuse de autor	168
Anexa 2. Scala NIHSS ( <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> )	181
Anexa 3. Scala Rankin modificată (mRS – <i>modified Rankin Scale</i> )	186
Anexa 4. Scala TICI ( <i>Thrombolysis in Cerebral Infarction</i> ) pentru evaluarea revascularizării și reperfuziei cerebrale după tromboliză	186
Anexa 5. Scorul ASPECTS	187
Anexa 6. Acord informat: Formular de informare a participantului în studiul și Formular de acceptare	190
Anexa 7. Protocolul de scanare a perfuziei cerebrale prin tomografie computerizată și de postprocesare a datelor achiziționate	195
Anexa 8. Scorul pentru severitatea trombului ( <i>clot burden score Puetz</i> )	197
Anexa 9. Calitatea și localizarea fluxului colateral (scala Miteff)	197
Anexa 10. Scala Fazekas	198

<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE</b>	199
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b>	202
<b>CV-ul AUTORULUI</b>	203

## LISTA ABREVIERILOR

<b>AB</b>	- artera bazilară
<b>ACA</b>	- artera cerebrală anterioară
<b>ACG</b>	- atrofie corticală globală
<b>ACI</b>	- artera carotidă internă
<b>ACM</b>	- artera cerebrală medie
<b>ACP</b>	- artera cerebrală posterioară
<b>ADPTC</b>	- angiografie dinamică derivată din perfuzia prin tomografie computerizată <i>American Society of Interventional and Therapeutic</i>
<b>ASITN/SIR</b>	- <i>Neuroradiology/ Society of Interventional Radiology</i> (Societatea Americană de Neuroradiologie Intervențională și Terapeutică/Societatea de Radiologie Intervențională) <i>Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score</i>
<b>ASPECTS</b>	- (scorul programului Alberta pe accident vascular cerebral în tomografie computerizată precoce)
<b>ATC</b>	- angiografie prin tomografie computerizată
<b>AVC</b>	- accident vascular cerebral
<b>AVCIA</b>	- accident vascular cerebral ischemic acut
<b>BHE</b>	- barieră hemato-encefalică
<b>CBF</b>	- <i>cerebral blood flow</i> (flux sangvin cerebral)
<b>CBV</b>	- <i>cerebral blood volume</i> (volum sangvin cerebral) <i>Diffusion-Weighted Imaging or Computed Tomography Perfusion Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention</i> (aprecierea imaginilor difuzional-ponderate sau perfuziei prin tomografie computerizată cu discrepanța clinică în triajul accidentelor vasculare cerebrale de trezire și tardive tratate neurointervențional)
<b>DAWN</b>	- <i>Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution</i> (evaluarea prin imagistica difuzională și perfuzională pentru înțelegerea evoluției accidentului vascular cerebral)
<b>DEFUSE</b>	- <i>European Cooperative Acute Stroke Study</i> (studiul European cooperative pentru a accidentului vascular cerebral acut)
<b>ECASS</b>	- factori de risc
<b>FR</b>	- hemoragie intracraniană
<b>HIC</b>	- hematom parenchimos
<b>HP</b>	- hipertensiune arterială
<b>HTA</b>	- infarct hemoragic
<b>IH</b>	- Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
<b>IMSP INN „Diomid Gherman”</b>	- Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
<b>IP USMF „Nicolae Testemițanu”</b>	- <i>modified Rankin scale</i> (scala Rankin modificată)
<b>mRS</b>	- <i>mean slope of increase</i> (panta medie a creșterii)
<b>MSI</b>	

<b>MTA</b>	- <i>medial temporal atrophy</i> (scorul atrofiei hipocampului sau atrofia lobului temporal medial)
<b>MTT</b>	- <i>mean transit time</i> (timpul mediu de tranzit)
<b>NASCET</b>	- <i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i> (Studiul Nord American de Endarterectomie pentru stenoza simptomatică de arteră carotidă)
<b>NIHSS</b>	- <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (Scala de evaluare a accidentului vascular cerebral a Institutului Național de Sănătate)
<b>PCI</b>	- precondiționare ischemică
<b>PeCI</b>	- per-condiționare ischemică
<b>PEI</b>	- <i>positive enhancement integral</i> (integrala de intensificare pozitivă)
<b>PoCI</b>	- post-condiționarea ischemică
<b>PS</b>	- <i>permeability surface</i> (suprafață de permeabilitate a barierei hemato-encefalice)
<b>PTC</b>	- perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată
<b>ROI</b>	- <i>region of interest</i> (regiune de interes)
<b>TC</b>	- tomografie computerizată
<b>TCNC</b>	- tomografie computerizată non-contrast
<b>TEV</b>	- trombectomie endovasculară
<b>TH</b>	- transformare hemoragică
<b>TICI</b>	- <i>Thrombolysis in Cerebral Infarction</i> (tromboliza în infarctul cerebral)
<b>TIV</b>	- tromboliză intra-venoasă
<b>T<sub>max</sub></b>	- timpul de tranzit sangvin până la vârful funcției de răspuns la impuls
<b>tPA</b>	- <i>tissue plasminogen activator</i> (activator tisular recombinant al plasminogenului)
<b>TTP</b>	- <i>time to peak</i> (timp de încărcare maximă)
<b>USG</b>	- ultrasonografie
<b>VB</b>	- vertebro-bazilar

## LISTA TABELELOR

Tabelul 1	Tabelul de contingență 2x2	59
Tabelul 2	Spectrul modificărilor imagistice pre-existente la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut	65
Tabelul 3	Indicatorii acurateții diagnostice (%) la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut	69
Tabelul 4	Localizarea ocluziei arteriale la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut	86
Tabelul 5	Valorile medii perfuzionale ( $X \pm ES$ ) absolute și relative (% din emisfera controlaterală) la Perfuzie TC de control în leziunea constituită, penumbra persistentă, zona de hiperperfuzie, emisfera afectată și emisfera controlaterală	90
Tabelul 6	Indicii clinici și imagistici comparativi ( $X \pm ES$ ) la pacienții decedați și rămași în viață	92
Tabelul 7	Indicii clinici și imagistici comparativi ( $X \pm ES$ ) la pacienții cu scor mRS la externare favorabil și nefavorabil	93
Tabelul 8	Indicii clinici și imagistici comparativi ( $X \pm ES$ ) la pacienții cu statut independent și dependent la externare	94
Tabelul 9	Parametrii perfuzionali ( $X \pm ES$ ) la pacienții decedați, la pacienții cu scor mRS la externare nefavorabil și la pacienții cu statut dependent la externare	96-97
Tabelul 10	Timpul de la debutul simptomelor clinice până la examenul imagistic la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără transformare hemoragică	99
Tabelul 11	Valorile absolute și relative perfuzionale la internare ( $X \pm ES$ ) în nucleu, în penumbră și în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără transformare hemoragică	105-106
Tabelul 12	Valorile absolute ale scorului ASPECTS, scorului „whole brain” și numărului zonelor cu accident vascular cerebral la pacienții cu și fără transformare hemoragică	109
Tabelul 13	Gradul de dezvoltare a colateralelor (conform scalei Miteff) la pacienții cu și fără transformare hemoragică	109
Tabelul 14	Valorile absolute perfuzionale de control ( $X \pm ES$ ) în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără transformare hemoragică	111
Tabelul 15	Valorile relative (%) perfuzionale de control ( $X \pm ES$ ) în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără transformare hemoragică	112
Tabelul 16	Valorile absolute și relative perfuzionale de control ( $X \pm ES$ ) în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut și transformare hemoragică	113
Tabelul 17	Frecvența procedurilor intervenționale în timpul spitalizării și rezultatul clinic la externare la pacienții cu și fără transformare hemoragică	114
Tabelul 18	Valorile absolute și relative perfuzionale la internare ( $X \pm ES$ ) în nucleu, în penumbră și în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$	120-121

Tabelul 19	Frecvența edemului cerebral, deplasării structurilor medii cerebrale și angajării trunchiului cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$	122
Tabelul 20	Valorile perfuziei cerebrale prin tomografie de control ( $X \pm ES$ ) cu diferență statistică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$	123
Tabelul 21	Valorile absolute și relative perfuzionale de control ( $X \pm ES$ ) în leziunea constituită, în penumbră, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$	124-125



## LISTA FIGURILOR

Figura 1	Designul studiului. Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți	47
Figura 2	„Whole brain” – scorul ASPECTS pentru creierul întreg	51
Figura 3	Exemplu de tabele, completate pentru fiecare pacient	53
Figura 4	Scala Miteff pentru aprecierea dezvoltării colateralelor	56
Figura 5	Spectrul factorilor de risc ai accidentului vascular cerebral la pacienții cu ictus ischemic acut incluși în lotul de studiu (%)	62
Figura 6	Numărul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut incluși în lotul de studiu (%)	63
Figura 7	Frecvența acuzelor la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%)	64
Figura 8	Numărul de acuze la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%)	64
Figura 9	Semnul arterei cerebrale hiperdense	68
Figura 10	Rezultatele scorului ASPECTS în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut incluși în lotul de studiu (puncte)	72
Figura 11	Harta perfuzională automată „clasificarea țesuturilor”	73
Figura 12	Metoda de analiza hărților perfuzionale – detectarea parametrilor perfuzionali absoluți și relativi în penumbra și nucleul și comparativ cu zonele identice controlaterale	74
Figura 13	Cazul 25, bărbat, 68 de ani, ictus ischemic hiperacut. tomografie non-contrast și Perfuzie TC în ocluzie arterei cerebrale medii pe stânga, penumbra masivă și nucleul mic	76
Figura 14	Același pacient, Perfuzie TC de control peste 4 zile, leziune ischemică constituită și penumbra persistentă	77
Figura 15	Tomografie computerizată și Perfuzie TC în bazinul circulației posterioare	78
Figura 16	Perfuzie TC la pacient cu ictus ischemic masiv cu transformare hemoragică și edem cerebral agresiv	81
Figura 17	Același pacient, Perfuzie TC de control și Angiografie TC arterelor intra-extracraniene	82-83
Figura 18	Frecvența transformării hemoragice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%)	84
Figura 19	Tipurile de transformare hemoragică	85
Figura 20	Frecvența edemului cerebral și a deplasării structurilor cerebrale medii la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%)	86
Figura 21	Frecvența reperfuziei conform scalei TICI la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%)	87
Figura 22	Angiografie prin TC în ocluzie proximală arterei cerebri media stângă, sechele AVC suportat ACP dreapta la pacient cu stenoza severă ACI ipsilaterală	88
Figura 23	Același pacient în faza hiperacută – Perfuzie TC, control în dinamică peste 2 zile	89
Figura 24	Analiza de corelație a dimensiunii nucleului ischemic cu valorile scorului NIHSS la internare, scorului NIHSS și scorului mRS la externare, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazin vascular afectat, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier și perioadei de spitalizare	91
Figura 25	Numărul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără transformare hemoragică (%)	98

Figura 26	Diferite grade de dezvoltare a colateralelor	102
Figura 27	Permeabilitatea barierei hemato-encefalice măsurată prin Perfuzie TC în faza acută a ischemiei și transformarea hemoragică în imagini TC de control	103
Figura 28	Valorile relative perfuzionale la internare în nucleu și în penumbră la pacienții cu AVC ischemic acut și transformare hemoragică (%)	106
Figura 29	Perfuzie TC în faza acută și de control la pacient cu AVC ischemic masiv în bazinul ACM dreapta cu transformare hemoragică	108
Figura 30	Scorul NIHSS și scorul mRS la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără transformare hemoragică la externare (valori medii)	115
Figura 31	Numărul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$ (%)	116
Figura 32	Frecvența <i>Medial Temporal Atrophy</i> la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$ (valoarea medie bilaterală, %)	118
Figura 33	Scorul NIHSS și scorul mRS la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza arterei carotide interne $\geq 70\%$ la externare (valori medii)	126
Figura 34	Raport radiologic standard pentru descrierea accidentului vascular cerebral ischemic la examenul prin tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică	152
Figura A5.1	ASPECTS circulația posterioară	192
Figura A5.2	ASPECTS în teritoriul arterei cerebrale medii	192
Figura A5.3	Metoda de calculare a zonelor ASPECTS	193
Figura A10.1	Evaluarea hipodensităților substanței albe la tomografia computerizată a pacienților cu accident vascular cerebral folosind scorul Fazekas	204

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei cercetate.** Accidentul vascular cerebral (AVC) este a doua cauză de mortalitate în grupul de vârstă mai mare de 60 de ani, a cincea cauză de mortalitate în grupul de vârstă 15-59 de ani, prima cauză de deces din cauza maladiilor neurologice și principala cauză de dizabilitate permanentă la adulții din țările industriale la nivel mondial [34, 59, 61, 80, 83, 90, 153]. AVC este estimat a deveni principala cauză de deces la nivel mondial până în 2030 [72]. Accidentul vascular cerebral ischemic acut (AVCIA), care este cunoscut și sub numele de ictus ischemic, AVC ischemic și ischemia cerebrală acută, constituie circa 85-90% din toate AVC, circa 10% sunt hemoragiile intracraniene (HIC) și circa 3% sunt AVC cu hemoragiile subarahnoidiene [5, 57, 59]. Ischemiile cerebrale de circulație posterioară reprezintă 18-20% din toate infarctele ischemice cerebrale acute [57, 59, 83, 101, 133, 188, 190]. Povara economică a afecțiunii prin serviciile medicale, produse farmaceutice, reabilitare și pierderea productivității este de peste 33 de miliarde de dolari anual [59]. Afecțiunea rămâne principala cauză de mortalitate și handicap pe termen lung la adulți. Peste 70% dintre supraviețuitorii cu AVC și peste 50% din decesele cauzate de AVC sunt atribuite ischemiei cerebrale acute [61, 188]. Dintre pacienții cu AVC ischemic acut, circa 20-31% decedază în primul an după debutul afecțiunii, acest indice fiind mai mare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Printre supraviețuitori, aproximativ 30% de pacienți rămân cu dizabilitate permanentă și peste 50% de pacienți necesită internare într-o unitate de reabilitare [59, 72, 133]. Alarmantă este și tendința de „întinerire” a AVC [60].

În țările fostei Uniuni Sovietice, incidența primului AVC în perioada 1990-2010 este în creștere, iar mortalitatea pentru primul infarct ischemic cerebral are o tendință de reducere [30]. Conform Biroului Național de Statistică, în Republica Moldova pe parcursul anilor 2000-2015 se observă o creștere a incidenței (de la 20,4 cazuri în anul 2000 până la 29,4 cazuri în anul 2015 la 10.000 populație) și prevalenței (de la 67,0 cazuri în anul 2000 până la 198,4 cazuri în anul 2015 la 10.000 populație) maladiilor cerebro-vasculare [68]. Conform datelor academicianului Groppa S. și coautorii, ponderea ischemiei în structura bolilor cerebro-vasculare constituie, în medie, 25,0%. Media incidenței prin AVC în perioada 2004-2014 a fost egală cu 9,5 cazuri la 10.000 populație (AVC ischemic – 6,4 și AVC hemoragic – 3,2 cazuri la 10.000 populație) [15].

Mortalitatea prin accident vascular cerebral a scăzut atât pe plan mondial, cât și în Republica Moldova: de la 176,5 cazuri în anul 2000 până la 164,3 cazuri în anul 2015 la 100.000 populație [15, 68]. Cu toate acestea, nivelul mortalității la domiciliu a pacienților cu AVC în Republica Moldova este unul dintre cel mai mari în Europa și comparativ cu țările vecine [72].

Scăderea mortalității primului AVC ischemic este, probabil, cauzat de o mai bună gestionare și prevenire a infarctelor cerebrale. Cu toate acestea, în Republica Moldova funcționează doar 3

Unități de AVC, iar tomografia computerizată (TC) și ultrasonografia (USG) arterelor carotide în decurs de 24 de ore de la internare se realizează, respectiv, doar în 25% și 15% din cazuri [30].

Grație avantajelor (disponibilitatea, rapiditatea și capacitatea de a detecta hemoragiile) pe care TC, comparativ cu alte investigații imagistice, le oferă în examinarea pacienților cu AVC [2, 21, 42, 83, 125, 166, 180] a fost elaborat un protocol imagistic compus din trei componente – tomografia computerizată non-contrast (TCNC), urmată de angiografia prin tomografie computerizată (ATC) și perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată (PTC). Actualmente examenul tomografie multimodală la pacienții cu AVC acut poate furniza informații utile despre anatomia creierului, starea vaselor cerebrale, caracteristicile trombului și hemodinamica tisulară cerebrală până la începutul tratamentului de reperfuzie, evitând astfel efectuarea unor studii imagistice suplimentare [2, 18, 21, 83, 125, 166, 180].

Selectarea pacienților cu ocluzia arterelor mari și ischemia cerebrală pentru terapia de reperfuzie s-a bazat inițial pe criterii stricte de timp (de regulă până la 6 ore pentru TIV și până la 8 ore pentru tromboliza intra-arterială) și protocoale de imagistică (TC, ATC). Actualmente sunt folosite criterii de selectare bazate pe fiziologia țesuturilor salvabile (determinarea volumetrică corectă a discrepanței dintre nucleul de infarct și zona de penumbră, determinate la Perfuzie TC) și o fereastră terapeutică foarte extinsă (6-24 de ore de la debutul simptomelor sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome) [1, 6, 50, 72, 79, 153].

Era nouă în diagnosticul și tratamentul pacienților cu AVC ischemic acut a început în anul 2018, după publicarea rezultatelor trialurilor DAWN și DEFUSE 3 [4, 6]. Aceste studii clinice au demonstrat beneficiile, siguranța și eficiența trombectomiei endovasculare (TEV) în fereastra de timp extinsă (6-24 de ore de la debutul simptomelor sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome) la pacienții cu AVC ischemic acut, cauzat de ocluzia unei artere mari intracerebrale (artera cerebrală medie - ACM, artera carotidă internă - ACI), și dovezi obținute prin examenul Perfuzie TC despre existența țesutului cerebral recuperabil. În ambele studii pacienții tratați prin trombextracție plus terapie medicală standard prezentau creștere mai mică și volum final mai mic al nucleului de infarct, rezultate funcționale mult mai bune, rată mai mare de independență funcțională și rată de handicap mai mică la 90 de zile, comparativ cu lotul pacienților tratați doar cu terapie medicală standard. La pacienții cu îmbunătățire neurologică timpurie aceste rezultate erau semnificativ mai bune [5, 93, 103, 136, 148, 158, 161].

În așa mod, selectarea pacienților cu ocluzia unei artere cerebrale mari și AVC ischemic acut pentru terapia de reperfuzie și bazată inițial pe criterii de timp și protocoale de imagistică simple – TC, Angio TC, datorită studiilor DAWN și DEFUSE 3, a introdus noțiunea revoluționară de fereastră terapeutică tisulară extinsă până la 24 de ore [6, 79, 153, 161, 190].

Determinarea evoluției tabloului clinic pe termen lung la pacienții cu AVC ischemic acut nu este ușoară atunci când ne bazăm doar pe caracteristicile generale ale bolnavului, manifestările clinice și tomografie non-contrast. Astăzi este nevoie de elaborarea unei strategii optime de tratament începând cu stadiul acut al bolii, atunci când trebuie de apreciat posibilele beneficii și complicații ale tratamentului de reperfuzie [37, 86, 72]. Opțiunea Perfuzie TC oferă parametri importanți care cresc semnificativ precizia diagnosticului de AVC ischemic acut, indiferent de localizarea afecțiunii (circulația anterioară sau circulația posterioară), prezic variantele de evoluție a ischemiei, prezintă informații despre permeabilitatea barierei hemato-encefalice (BHE) și posibilitatea transformării hemoragice (TH), permit selectarea corectă a pacienților pentru tratamentul de reperfuzie [21, 24, 147, 148, 166].

În Republica Moldova există un tratament eficient al AVC, dar implementarea tratamentului bazat pe dovezi este limitată. În țările în curs de dezvoltare și cu venituri mici, cele două bariere principale pentru implementarea tratamentului trombolitic sunt costurile ridicate și lipsa unei infrastructuri adecvate [30, 41, 72]. Republica Moldova este parte componentă a proiectului Organizației Europene a AVC ESO-EAST (*European Stroke Organisation Enhancing and Accelerating Stroke Treatment*), scopul căruia este îmbunătățirea calității asistenței medicale pacienților cu AVC bazată pe dovezi prin stabilirea unui registru de calitate a AVC, a unei infrastructuri de gestionare a AVC și crearea oportunităților de educație și de formare pentru profesioniștii din domeniul sănătății din țările Europei de Est. Platforma pentru colectarea și analiza datelor este „Registrul calității tratamentului AVC” (*RES-Q – Registry of Stroke Care Quality*), care, în baza evaluării datelor colectate, va elabora politici de sănătate eficiente, atât la nivel național, cât și la nivel european [72, 119, 120, 129].

AVC este, de asemenea, o cauză principală a invalidității severe pe termen lung. Reabilitarea pacienților după AVC necesită o abordare interdisciplinară, pentru a reduce la minimum dizabilitatea și a crește gradul de independență funcțională, a preveni recidivele și complicațiile, a crește calitatea vieții și a reintegra pacientul în societate [44, 45, 126, 127, 139, 140].

Așadar, TC multimodală (TCNC, Angio TC și Perfuzie TC) poate aborda rapid extinderea și severitatea ischemiei țesutului cerebral, ocluzia arterială, caracteristicile trombului, starea circulației colaterale și topografia de perfuzie cerebrală. Aceste informații, disponibile într-o perioadă de timp clinic relevant, sunt utile pentru determinarea riscului de TH, evaluarea beneficiului potențial al tratamentului individualizat de reperfuzie [18, 21]. Rezultatele investigațiilor publicate recent despre scanarea Perfuzie TC dinamică au demonstrat fezabilitatea și perspectiva acestei metode pentru evaluarea rapidă a pacienților cu ischemia cerebrală acută. Comparativ cu alte metode imagistice de apreciere a perfuziei cerebrale, Perfuzie TC oferă o serie de avantaje practice: (a) poate fi cu ușurință introdus în activitatea unităților de AVC, (b) poate fi

efectuată imediat după excluderea unui AVC hemoragic prin tomografie computerizată, (c) rezultatele pot fi achiziționate rapid (timpul de achiziție este mai mic de 1 minut) și (d) toate protocoalele Perfuzie TC se efectuează în cadrul aceluiași aparat TC și nu necesită alte echipamente specializate [2, 80, 116, 125, 137, 166].

Cu toate acestea până astăzi sunt discutabile și rămân fără soluții clar definite următoarele probleme: 1) pragul permeabilității BHE și riscul TH, 2) când se ia decizia de trecere de la examenul tomografic non-contrast la Perfuzie TC [17, 81, 149], 3) care manifestări ale Perfuzie TC demonstrează ne-eligibilitatea pentru tromboliza intra-venoasă (TIV) cu activatorul tisular recombinant al plasminogenului (tPA), 4) cum pot fi evitate greșelile de prognostic imagistic pe termen lung [1, 81, 149].

**Scopul lucrării** a constat în determinarea posibilităților examenului de perfuzie prin tomografie computerizată în stabilirea diagnosticului timpuriu (0-24 de ore de la debutul manifestărilor clinice) și prognosticului evoluției pacienților cu date clinice-anamnestice sugestive pentru accident vascular cerebral ischemic acut.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective generale ale tezei**:

1. Studiarea parametrilor de perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată la pacienții cu ischemie cerebrală acută în perioada ferestrei terapeutice și până la 24 de ore de la debutul manifestărilor clinice.
2. Analizarea corelației dintre indicii de Perfuzie TC și volumul de infarct cerebral constituit determinat prin TC nativă vis-a-vis de manifestările clinice și rezultat la externare la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut.
3. Identificarea modificărilor imagistice susceptibile riscului transformării hemoragice a infarctului cerebral și studierea modificării permeabilității barierei hematoencefalice la pacienții cu infarct ischemic cerebral acut examinați prin Perfuzie TC.
4. Evaluarea specificității indicilor Perfuziei computer-tomografice în AVC ischemic acut la internare și în faza subacută în corelare cu date clinice-anamnestice și rezultatul funcțional la pacienții cu stenoză semnificativă a arterei carotide interne.
5. Analiza parametrilor microcirculației cerebrale în diferite faze evolutive ale ischemiei cerebrale acute prin Perfuzie TC în dinamică.

**Metodologia generală a cercetării.** Pentru cercetarea și soluționarea problemei abordate în teză am utilizat metodele: epidemiologică analitică, istorică, clinică, anamnetică, paraclinică, statistică, matematică, de monitorizare și evaluare.

Lucrarea reprezintă un studiu clinic prospectiv controlat care include analiza metodelor de diagnostic urgent clinic, tomografie computerizată non-contrast și perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată la bolnavii AVC ischemic acut. Au fost estimați prospectiv comparativ

indicatorii clinici-anamnestici principali și s-a determinat modelul riscului de transformare hemoragică a nucleului de infarct cerebral.

### **Inovația științifică a rezultatelor obținute.**

1. În premieră în Republica Moldova au fost determinate indicațiile de urgență de efectuare a examenului de Perfuzie TC la bolnavii cu AVC ischemic acut, care au depășit fereastra terapeutică cu aplicare clinică a metodei.
2. În premieră au fost identificați factorii imagistici susceptibili pentru prognozarea riscului transformării hemoragice a infarctului ischemic cerebral, nu numai în harta permeabilității barierei hemato-encefalice, dar și în alți parametri patofiziologici (MTT- *mean transit time*, PEI- *positive enhancement integral*, MSI- *mean slope of increase*).
3. În baza evaluării parametrilor imagistici în corelație cu manifestările clinice a fost prognozat volumul leziunii parenchimotoase ischemice constituite și evidențiați factori imagistici cu valoare prognostică pentru rezultatul clinic la externare. Pentru prima dată s-a demonstrat evoluția „benignă” a indicilor de Perfuzie prin TC la bolnavii cu AVC ischemic acut și stenoză semnificativă a arterei carotide interne.
4. Pentru prima dată la nivel mondial au fost analizați parametri „non-standard” a microcirculației cerebrale (MTT- *mean transit time*, PEI- *positive enhancement integral*, MSI- *mean slope of increase*) împreună cu indicii perfuzionali de bază în zona ischemiei – 233 de parametri cantitativi.
5. Au fost analizate dereglările perfuzionale relative și absolute în afara zonei ischemice (în întreaga emisferă afectată, arii infra/supratentoriale analizate în întregime) în vederea prognozării riscului de transformare hemoragică, aprecierii corelărilor cu rezultatul clinic, evidențierii diferențelor în macro- și microcirculația sangvină cerebrală la pacienții cu și fără stenoză severă carotidiană în diferite faze evolutive ale AVC ischemic acut (fiind posibil un factor component al fenomenului de precondiționare ischemică cerebrală). Foarte puține studii au analizat valorile absolute perfuzionale, majoritatea utilizează numai valorile relative (% din emisfera sănătoasă).
6. A fost elaborată metoda de calculare volumului leziunilor conform zonelor cerebrale din regiunea ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*) și metoda „*whole brain*”. În cadrul proiectului de cercetare a fost elaborată o metodă nouă de analiză investigațiilor radiologice „Raportul radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în IRM sau CT”. Metode noi au fost aprobate la ședința Catedrei de radiologie și imagistică, realizate Certificate de inovator, Acte de implementare, Certificate de Drept de Autor AGEPI.

7. Pentru prima dată au fost identificate 4 tipuri de microcirculație în parenchimul cerebral, care se dezvoltă în diferite proporții și combinații în faza subacută a AVC ischemic acut: 1) leziunea constituită (indicii perfuzionali corespund nucleului infarctului), 2) hipoperfuzie moderată sau arii de hibernare cerebrală (indicii perfuzionali corespund hipoperfuziei persistente), 3) hiperperfuzie, 4) perfuzie normală. Arii de penumbră persistă în regiunile adiacente leziunii constituite: în Perfuzie TC de control au fost semnificativ mai des întâlnite și volumul lor a fost mai mare la pacienții cu stenoza arterei carotide interne  $\geq 70\%$ , comparativ cu pacienții fără stenoză (pentru bazinul vascular afectat  $15,06 \pm 3,0\%$  și  $7,84 \pm 1,6\%$ , respectiv;  $p=0,039$  și pentru creierul întreg – scorul "whole brain" –  $19,39 \pm 4,4\%$  și  $10,06 \pm 1,9\%$ , respectiv;  $p=0,028$ ).
8. Am identificat că deteriorarea barierei hemato-encefalice corelează statistic semnificativ cu rezultatul clinic la externare, îndeosebi cu riscul decesului și scorul mRS nefavorabil. Aceasta este caracteristic nu doar pentru un parametru, dar pentru toți indicii măsuțați în permeabilitatea barierei hemato-encefalice – harta perfuzională PS (*Permeability Surface*) absolută (ml/100g/min) și relativă (% versus emisfera sănătoasă) în penumbră și în toată emisfera afectată, indiferent de prezența transformării hemoragice. Astfel, nu numai transformare hemoragică a contribuit la afectarea stării clinice, dar și deteriorarea barierei hemato-encefalice de sine stătător, care poate fi simplu calculată prin Perfuzie TC din primele ore ale ocluziei arteriale cerebrale.

Pentru aplicarea în practica medicală pe viitor, aceste date pot contribui la dezvoltarea mai activă și aplicarea posibililor agenți de protecție sau stabilizare a barierei hemato-encefalice cu potențial de reducere a mortalității sau deficitului neurologic funcțional profund, și nu numai prin reducerea ratei de transformare hemoragică a infarctului ischemic cerebral, dar și prin prevenirea altor căi moleculare patologice la nivelul barierei hemato-encefalice.

**Semnificația aplicativă a studiului.** Perfuzie TC oferă rapid parametri importanți care cresc semnificativ precizia diagnosticului de ischemie cerebrală acută, indiferent de localizarea afecțiunii (circulația anterioară sau circulația posterioară), prezic rezultatul maladiei, prezintă informații despre permeabilitatea barierei hemato-encefalice și riscul transformării hemoragice, permit selectarea corectă a pacienților pentru tratamentul de reperfuzie.

**Aprobarea rezultatelor tezei.** Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale: Congresul al 3-lea al Academiei Europene de Neurologie. 24-27 iunie 2017, Olanda Amsterdam, Olanda; Conferința neurologică științifico-practică cu tematica „Actualități în tratamentul contemporan minim invaziv în Neurologie și Neurochirurgie”. 14 iulie 2017, Chișinău, Republica Moldova; Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova. Eveniment în cadrul anului Nicolae



Testemițanu. 2-5 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova; Conferința Științifică a medicilor radioimağiști din Republica Moldova cu genericul „Tehnici Imagistice Contemporane și Radiologia Intervențională”. 10 noiembrie 2017, Chișinău, Republica Moldova; Conferința raională cu genericul „Accidentul vascular cerebral. Tratamentul etapizat neurologic și neurochirurgical”. 28 februarie 2018, Chișinău, Republica Moldova; Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică anuală. 15-19 octombrie 2018, Chișinău, Republica Moldova; Simpozionul internațional în patologie cerebro-vasculară. 27-30 noiembrie 2019, Chișinău, Republica Moldova; Medespera 2018 – al 7-lea Congres Internațional pentru studenți și tineri medici. 3-5 mai 2018, Chișinău, Republica Moldova.

În cadrul proiectului de cercetare au fost elaborate metode noi de analiză investigațiilor radiologice „Scor whole brain” și „Raportul radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în IRM sau CT” și aprobat la ședința Catedrei de radiologie și imagistică – 2 metode (extras Nr 9 din 4.11.2021) (Anexa 1).

Certificate de inovator – 5 din 4.11.2021: Nr 16/11.21/01 „Raport radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în imagini Imagistica prin Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată”, Nr 16/11.21/02 „Produsul ariei suprafeței permeabile (Permeability Surface area product), în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată”, Nr 16/11.21/03 „Scor whole brain. Analiza zonelor de vascularizarea arteriala cerebrala în investigații radiologice sectionale”, Nr 16/11.21/04 „Neuroperfuzie prin Tomografie Computerizată: Investigație imagistică dinamică a pacienților cu Accident Cerebral Ischemic Acut”, Nr 16/11.21/05 „Clasificarea Țesuturilor (Tissue Classification) – metoda absolut automată de postprocesare a datelor dinamice imagistice, în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată” (Anexa 1).

Acte de implementare – Nr 10 (Nr 01-08/387 din 28.08.2019 INN, Nr 01-08/388 din 28.08.2019 INN, Nr 01-08/386 din 28.08.2019 INN, Nr 01-08/408 din 12.10.2021 INN, Nr 01-08/407 din 12.10.2021 INN, Nr 1000-21 din 13.10.2021, Nr 1001-21 din 13.10.2021, Nr 1002-21 din 13.10.2021, Nr 1003-21 din 13.10.2021, Nr 1004-21 din 13.10.2021) (Anexa 1).

Certificat de Drept de Autor AGEPI – 4 certificate (Nr 1874 /O / 7096, 1876/ O/ 7098, 1877/ O/ 7099, 1878 / O/ 7100) (Anexa 1).

**Cuvinte-cheie:** accident vascular cerebral ischemic acut, perfuzie prin computer tomografie computerizată, transformare hemoragică, precondiționare ischemică, penumbră.

Avizul Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului (procesul verbal nr. 60 la nr. 55 din 03.06.2016).

Cercetările au fost realizate în secțiile clinice și departamentul de investigații imagistice ale Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

(IMSP INN „Diomid Gherman”). Imagistica prin TC cerebrală a fost efectuată și analizată de autor, neuroradiolog cu experiență de 12 ani, inclusiv 8 ani în imagistica AVC.

Lucrarea este expusă pe 210 pagini de text, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 190 de referințe. Materialul ilustrativ include 34 de figuri, 21 de tabele, 10 formule statistice și 10 anexe. La subiectul tezei au fost publicate 21 de lucrări științifice, inclusiv 1 teză în revistă cu factor de impact (IF: 3.988), 6 articole fără coautori și 8 articole în ediții recenzate.

# 1. ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT - DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

## 1.1. Perfuzia prin tomografie computerizată în managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut

AVC ischemic acut este un sindrom clinic, caracterizat prin acuze apărute rapid și/sau simptome de deficit cerebral de focar și uneori de ordin general, cu o durată mai mare de 24 de ore sau care conduc la deces, fără oricare alt motiv în afara celui de proces patologic vascular [171].

Tomografia computerizată non-contrast este cea mai frecvent utilizată tehnică de urgență, care permite diferențierea AVC ischemic de AVC hemoragic și condițiile care ar putea imita AVC. În plus, este cea mai frecventă metodă de selectare a pacienților pentru tratamentul de recanalizare endovasculară cu prezicerea răspunsului la tratament și îmbunătățirea rezultatului clinic. Metoda este relativ rapidă și rentabilă de efectuat, este un test imagistic accesibil pentru pacienții cu AVC. Cu toate acestea, sensibilitatea sa limitată pentru detectarea ischemiei precoce este un dezavantaj major [1, 19, 81, 116].

În octombrie 2009, Administrația Alimentelor și Medicamentelor din SUA a informat despre siguranța și performanța perfuziei cerebrale prin TC [177]. PTC, prin utilizarea unui agent de contrast în timpul procedurii, este concepută pentru a studia parenchimul cerebral și funcția cerebrală prin măsurarea unor parametri hemodinamici, numite hărți de perfuzie (volumul sangvin cerebral - CBV, fluxul sangvin cerebral - CBF, timpul mediu de tranzit - MTT, timpul de tranzit sangvin până la vârful funcției de răspuns la impuls - Tmax, timpul de încărcare maximă - TTP, suprafața de permeabilitate a barierei hemato-encefalice - PS). Aceasta permite diferențierea ariilor de infarctizare reală (nucleul ischemic) de ariile ischemice care sunt supuse riscului de infarctizare în lipsa terapiei trombolitice (zona de penumbră), predicția TH la pacienții cu AVCIA și suport în luarea deciziilor de intervenție. Performanța PTC în predicția zonei focale de hipoperfuzie în AVC ischemic acut îmbunătățește recunoașterea AVC și, prin aceasta, scade proporția cazurilor de imitare a AVC. Cu toate acestea, menționăm și dezavantajele principale ale acestei metode: expunere crescută la radiații a pacienților, creșterea administrării de contrast care poate determina o serie de modificări hemodinamice, reacții anafilactoide și efecte secundare asupra diferitelor organe, creșterea timpului de examinare poate întârzia debutul tratamentului și costuri crescute [1, 19, 81, 116].

Astfel, tomografie non-contrast este utilizată universal pentru a evalua situația parenchimotoasă a pacienților cu AVC în faza acută, Angio TC a arterelor cervicale și cerebrale este utilizată pentru planificarea rapidă a revascularizării, iar Perfuzie TC oferă suplimentar informații despre starea și prognosticul țesutului [18, 116].

**Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată în diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic acut.** Imagistica prin tomografie computerizată (TC) în AVC acut constă din trei protocoale – tomografia computerizată non-contrast (TCNC), urmată de angiografia prin tomografie computerizată (ATC) și Perfuzie TC – care permit obținerea informației suficiente despre anatomia creierului, starea vaselor cerebrale și hemodinamica tisulară [2, 166]. TCNC este utilizată în scopul diferențierii AVC hemoragic de AVC ischemic, detectarea afecțiunilor care mimează AVC, evaluarea semnelor precoce de ischemie și caracteristicilor trombului, delimitarea nucleului de infarct de țesutul de penumbră. TCNC este urmată de ATC, folosită pentru determinarea localizării exacte și extinderii ocluziei arteriale (gradul stenozei arteriale), constatarea ocluziilor proximale ale vaselor mari care pot fi adecvate pentru tromboliză intra-arterială (până la 6 ore de la debutul simptomelor AVC sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome) sau TEV (în intervalul 6-24 de ore de la debutul simptomelor AVC sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome), identificarea circulației sangvine colaterale [8]. PTC, metodă care crește în special sensibilitatea imagistică în stadiile incipiente ale AVCIA, este aplicată pentru a evalua amploarea și severitatea hipoperfuziei, a diferenția țesutului cerebral potențial salvabil (penumbra) de țesutul cerebral deteriorat ireversibil (nucleul de infarct), a selecta și a iniția tratamentul de reperfuzie – TIV și/sau tratament endovascular (tromboliza intra-arterială și TEV mecanică, prin aspirație sau cu stent autoexpandabil și recuperabil), bazat pe date specifice pacientului din imagini fiziologice și nu pe un interval de timp arbitrar. TC și PTC post-tratament sunt utilizate pentru a exclude TH, inclusiv cauzată de terapia de reperfuzie [24, 83, 116, 146, 166, 170].

TCNC este suficientă pentru pacienții cu debutul simptomelor până la 6 ore pentru excluderea hemoragiei și evaluarea modificărilor precoce ASPECTS. ATC cu PTC sunt utilizate, de obicei, pentru selectarea candidaților la trombectomie printre pacienții cu AVCIA la trezire sau în perioada 6-24 ore de la debutul simptomelor [149]. În conformitate cu protocoalele de AVC acut, PCT este, în general, efectuată după TCNC cerebrală și poate fi efectuată înainte, după sau concomitent cu ATC [81].

Procesele incluse în injuria AVC la nivel celular se referă la cascada ischemică. Timp de secunde până la minute de la pierderea aportului de glucoză și oxigen livrate neuronilor, începe cascada celulară ischemică, care progresează spre epuizarea locală a oxigenului și glucozei, provocând eșecul producției compușilor cu fosfat de mare energie, cum ar fi adenzina trifosfat. Acest lucru afectează negativ procesele dependente de energie, necesare pentru supraviețuirea celulelor tisulare, și declanșează o serie de evenimente interdependente care culminează cu leziuni celulare și deces. Excitotoxicitatea, stresul oxidativ, leziunile microvasculare, disfuncția BHE, dezechilibrele ionice și inflamația post-ischemică duc, în cele din urmă, la moartea celulară a

neuronilor, gliei și celulelor endoteliale cu pierderea ireversibilă a funcției neuronale. Afectarea neuronală și glială produce edem în decurs de ore-zile după atac, cauzând în continuare prejudicii țesuturilor adiacente [62, 121].

Dezvoltarea leziunii neuronale hipoxico-ischemice este influențată semnificativ de eliberarea presinaptică excesivă a neuromediatorilor excitatori, în principal a glutamatului, în creier. Acest proces se numește excitotoxicitate și este activat prin epuizarea rezervelor de energie celulară. Glutamatul, stocat în mod normal în terminalele sinaptice, este eliberat în spațiul extracelular într-o stare de energie epuizată. Excesul de glutamat suprastimulează receptorii postsinaptici, ca receptorul pentru NMDA (N-metil D-aspartat), prin aceasta deschizându-se canalele ionice asociate și, ca urmare, are loc un aflux de ioni de calciu, sodiu și clorură în celulă și un eflux de ioni de potasiu din celulă. Influxul de  $Ca^{2+}$  activează o serie de enzime intracelulare distructive, cum ar fi proteazele, endonucleazele și lipazele, declanșând eliberarea citochinelor și altor mediatori inflamatori și rezultând în pierderea integrității celulare [121].

Astfel, mecanismele implicate în leziunile țesutului cerebral în AVC sunt interdependente: 1) eșecul mitocondriilor cu epuizarea stocului de energie celulară și declanșarea morții celulare prin apoptoză, 2) eliberarea excesivă a neuromediatorilor excitatori, 3) pierderea funcției pompei ionice a membranei celulare și declanșarea edemului citotoxic, 4) producerea speciilor reactive de oxigen cu deteriorarea elementelor celulare și extracelulare și inițierea apoptozei celulare, 5) apoptoza neuronilor periferici, 6) neuroprotecția împotriva morții celulare apoptotice și necrotice [121].

Ocluzia arterei cerebrale are ca rezultat trei stări vasculare parenchimotoase, care există în proporții diferite la fiecare pacient cu AVCIA. În teritoriul cel mai hipoperfuzat, numit nucleu ischemic sau nucleu de infarct, celulele sunt deteriorate ireversibil, chiar și după reperfuzie aceste celule nu mai sunt viabile. Nucleul de infarct, format din țesut apoptotic/necrotic, este înconjurat de o zonă de țesut de dimensiuni variabile cu un flux de sânge peste pragul care induce un infarct – penumbra ischemică cu țesut afectat funcțional, dar intact structural. Această componentă este formată din țesut cerebral ischemic, dar viabil și potențial recuperabil cu o reperfuzie rapidă, sau poate evolua în infarct ireversibil dacă fluxul sangvin nu se restabilește în timp util. Penumbra este înconjurată de o zonă de țesut cu dereglări de perfuzie mai ușoare, denumită oligemie benignă. Acest țesut, în pofida hipoperfuziei ușoare și indiferent de durata ischemiei, nu progresează până la infarct și menține funcția celulară normală [62, 80, 81, 121, 132, 178].

Creșterea permeabilității BHE cu difuzia moleculelor mari în spațiul extravascular este un alt element patofiziologic al AVC. Pierderea integrității BHE are un rol important în patogeneza TH și edemului cerebral [1, 178].

Conform unei revizuri sistematice a literaturii cu 27 de studii și 2168 de pacienți, PTC are o sensibilitate de 82% și o specificitate de 96% pentru diagnosticul AVCIA. PTC a fost mai sensibilă decât TCNC și a avut o precizie similară cu ATC în diagnosticarea acestei afecțiuni. Cu toate acestea, ATC oferă o precizie de diagnostic mai mare în detectarea locului de ocluzie, iar PTC – în diferențierea nucleului de infarct și zonei de penumbră. Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic în sensibilitatea și specificitatea PTC la pacienții examinați până la 6 ore și peste 6 ore de la debutul simptomelor. Circa 2/3 din cazurile fals-negative au fost determinate de infarcte subcorticale mici, iar celelalte cazuri – de acoperirea cerebrală limitată a PTC și artefacte de mișcare [17].

Atrofia corticală globală reprezintă pierderea volumului cortexului cerebral în ansamblu [169]. Cauzele principale ale atrofiei cerebrale globale sunt îmbătrânirea normală, boala Alzheimer și boala cerebrovasculară. Atrofia globală cerebrală poate fi ușor identificată folosind imagistica convențională (TCNC și imagistica prin rezonanță magnetică), poate fi clasificată fiabil semicantitativ (scala Pasquier, 2009) utilizând protocoale standardizate și cuantificată folosind tehnici de analiză volumetrică [3]. Scala Pasquier evaluează atrofia în 13 regiuni ale creierului, inclusiv frontală, dilatarea sulcurilor parieto-occipital și temporal și dilatarea ventriculelor. Regiunile sunt evaluate separat în fiecare emisferă și scorul final este suma tuturor scorurilor din cele 13 regiuni [76].

Atrofia lobului temporal medial reprezintă pierderea volumului în zona hipocampului [169] și corelează pozitiv și semnificativ cu atrofia globală cerebrală. Atrofia lobului temporal medial poate fi asociată atât cu boala Alzheimer cât și, într-o măsură mai mică, cu îmbătrânirea normală. Atrofia lobului temporal medial a fost evaluată în baza scalei semicantitative (Scheltens, 2008) utilizând scanări ale imagisticii prin rezonanță magnetică sau TC [3]. Scala Scheltens se concentrează pe trei caracteristici cheie ale lobului temporal medial: lățimea fisurii coroidale, lățimea cornului temporal și înălțimea hipocampului. Gradul de atrofie în fiecare dintre aceste regiuni este combinat pentru a produce un scor care reflectă atrofia totală a lobului temporal medial [76].

Conform rezultatelor unor studii, atrofia globală cerebrală și atrofia lobului temporal medial sunt foarte răspândite și sub-raportate, deoarece TC cerebrală de urgență se efectuează, în primul rând, pentru diagnosticul AVC ischemic sau hemoragic. La 94 de pacienți cu vârsta de peste 60 de ani, spitalizați de urgență cu suspiciuni de boală cerebrovasculară sau boală neurodegenerativă, au fost revizuite retrospectiv scanările TC de rutină. Din totalul pacienților, la 37% a fost constatată atrofia globală cerebrală și la 36% - atrofia lobului temporal medial [169].

Lobul temporal medial poate fi vascularizat fie de ramurile arterei cerebrale posterioare, fie de o combinație a ramurilor ACP și arterei coroidale anterioare (ACA) [162]. Artera coroidală

anterioară are anastomoze cu artera coroidală posterioară și cu ramurile ACP. În cazul obturării arterei coroidale anterioare apare infarctul cerebral în teritoriul vascularizat de această arteră. Bolile ocluzive ale arterelor mici penetrante compun majoritatea infarctelor în teritoriul arterei coroidale anterioare. Manifestările clinice includ și triada de simptome (hemipareză, hemianestezie și hemianopsie), care se manifestă în sindromul arterei coroidale anterioare [184]. Hipocampul este una dintre regiunile cele mai sensibile la reducerile de oxigen și glucoză, adică la reducerea CBF. Reducerea cu circa 60% (valoarea prag 0,42 ml/100g/min) a valorii relative a CBF în lobul temporal medial distinge nucleul de infarct, în timp ce reducerea cu circa 85% (valoarea prag 0,16 ml/100g/min) a acestui parametru distinge nucleul de infarct în restul creierului [141].

PTC în AVCIA evaluează parenchimul cerebral și funcția cerebrală prin măsurarea unor parametri hemodinamici (hărțile perfuzionale – CBV, CBF, MTT, TTP și PS) cu determinarea hipoperfuziei țesutului cerebral prin contrastarea dinamică multifazică [21, 47, 80, 131, 133].

Metoda și principiile PTC au fost stabilite în 1980 de Leon Axel la Universitatea din California, San Francisco. Savantul a propus scanarea dinamică cerebrală prin TC pentru evaluarea CBF, care s-a bazat pe estimarea volumului vascular și timpului mediu de tranzit a sângelui în anumite regiuni de interes ale creierului în timpul injectării unui bolus de material de contrast iodată. PTC practică, efectuată pe scanerul TC moderne cu generarea unui set de hărți funcționale ale parametrilor de perfuzie cerebrală, a fost descrisă pentru prima dată de Ken Miles, Mike Hayball și Adrian Dixon din Cambridge Marea Britanie și ulterior dezvoltată de mulți savanți din Germania, Elveția și Canada [99].

Avantajele PTC, îndeosebi a metodei cu cercetarea completă a creierului (*Whole-Brain TC Perfusion*), la pacienții cu AVCIA sunt multiple:

- oferă informații suplimentare privind diagnosticul (crește precizia diagnosticului pentru detectarea ischemiei, evaluează amploarea și severitatea hipoperfuziei, diferențiază penumbra de nucleul de infarct), selectarea tratamentului de reperfuzie și prezicerea rezultatelor clinice la pacienții în stadiile incipiente ale AVCIA;
- permite diferențierea ariilor de țesut infarctizat non-salvabil (nucleul de infarct) de ariile de țesut ischemic potențial recuperabil, supuse riscului de infarctizare dacă nu se întreprind măsuri de recanalizare (zona de penumbră);
- identifică nucleul de infarct și extinderea acestuia – regiunea cu volum sangvin cerebral extrem de scăzut;
- prezice cu acuratețe mai mare zona infarctului ulterior prin estimarea cantitativă a PTC;
- arată tipul (embolic, trombotic, lacunar), durata și extinderea procesului ischemic în AVC;

- detectează infarcte subcorticale mici – regiune cu ocluzia unei artere penetrante mici, situate, de obicei, în capsula internă, striatum, coroana radiată sau talamus;
- permite selectarea pacienților pentru tratament de recanalizare și ghidarea deciziilor terapeutice, independent de timpul de la debutul simptomelor până la procedura de TEV;
- prezice rezultatul clinic, TH și prognosticul pacienților după tratament pe termen lung;
- monitorizează pacientul după tratament [1, 24, 80, 83, 112, 137, 170].

#### **Determinarea calitativă și cantitativă a zonelor de hipoperfuzie în AVC ischemic acut.**

Reperfuzia rapidă și completă este obiectivul intervenției în AVCIA, iar penumbra este ținta principală pentru reperfuzie și, prin urmare, trebuie să dicteze selectarea pacientului pentru tratament. Volumul nucleului de infarct la internare și modificarea acestuia în dinamică este un predictor puternic independent al rezultatului funcțional și al riscului de complicații hemoragice la pacienții cu AVCIA, cauzat de ocluzia proximală a vaselor mari din circulație anterioară, care se prezintă în fereastra terapeutică de 6 ore de la debutul simptomelor [23, 105, 133].

O predicție volumetrică corectă a discrepanței dintre nucleul de infarct și zona de penumbră (raportul între volumul zonei de hipoperfuzie și volumul nucleului de infarct) poate identifica pacienții care vor beneficia de tratamentul de reperfuzie. Un volum redus al țesutului lezat ireversibil în raport cu un volum mare al zonei de penumbră, cu țesut potențial salvabil, indică o mare probabilitate de beneficiu după terapia de reperfuzie. Volumul estimativ mai mic al nucleului de infarct este asociat cu rate mai mari de independență și ameliorare funcțională [31, 146, 151].

CBV este cel mai bun parametru pentru delimitarea leziunii ischemice ireversibile și prezicerea volumului final de infarct, deși rareori poate supraestima nucleul de infarct, posibil datorită întârzierii sosirii contrastului la creier. Supraestimarea nucleului de infarct contribuie la subestimarea discrepanței dintre volumul nucleului de infarct și volumul penumbrei, excluzând inutil pacienții eligibili din tratamentul de reperfuzie [81]. CBV este urmat de CBF și TTP. Regiunea creierului cu CBV sau CBF sever reduse corespunde zonei nucleului de infarct, iar regiunea creierului cu creșterea MTT sau a derivaților săi (TTP sau  $T_{max}$ ) corespunde zonei de penumbră. MTT este prelungit, iar CBF este redus atât în nucleul de infarct cât și în zona de penumbră din cauza ocluziei unei artere proximale care conduce la trecerea lentă a sângelui prin creierul afectat. CBV diferă între nucleul de infarct și penumbră și poate fi utilizat pentru a distinge aceste regiuni de ischemie. În penumbra ischemică, perfuzia cerebrală este modificată, dar autoreglarea vasculară – capacitatea vaselor cerebrale de a-și modifica calibrul ca răspuns la variațiile presiunii de perfuzie cerebrală în scopul menținerii unui debit sangvin cerebral constant – este păstrată. Inducerea vasodilatației compensatorii și recrutarea colateralelor cu creșterea CBV păstrează penumbra viabilă. Aceste mecanisme compensatorii nu reușesc în nucleul de infarct afectat ireversibil, deoarece autoreglarea vasculară este pierdută și CBV scade [80, 81].



Evaluarea vizuală a parametrilor PTC, comparativ cu determinarea cu softul avansat automatizat RAPID (iSchemaView Inc, Menlo Park, CA), a demonstrat o precizie scăzută, inexactă, cu o reproductibilitate insuficientă și fără obiectivitate puternică pentru utilizarea sa ca instrument de diagnostic și luare a deciziilor clinice la pacienții cu AVCIA. Evaluarea vizuală a dimensiunii nucleului de infarct a condus la o proporție semnificativă (19%) de decizii eronate de trombectomie [96]. Softul RAPID, comparativ cu alte softuri (*Brain CT Perfusion Package, Philips Healthcare, The Netherlands* și *Syngo Volume Perfusion CT Neuro, Siemens Healthcare, Germany*), este fiabil și reproductibil, demonstrează cea mai bună precizie și aproximare, prezintă un grad semnificativ mai mic de supraestimare a volumului final al nucleului de infarct și estimează mult mai rar un profil de discrepanță necorespunzător. Din aceste considerente, pentru obținerea imaginilor PTC, calcularea volumelor nucleului de infarct și țesutului de penumbră, interpretarea rapidă și obiectivă a datelor fiziologice, este folosit tot mai frecvent softul automatizat RAPID [10].

Deși, în prezent nu există un consens în ceea ce privește valorile prag optime pentru a distinge nucleul de infarct și zona de penumbră de țesutul cerebral cu perfuzie normală [20, 57, 111], valorile prag utilizate frecvent în studiile clinice sunt  $MTT > 145\%$ , comparativ cu emisfera controlaterală, pentru a identifica întreaga zonă de ischemie în combinație cu valoarea absolută a CBV pentru diferențierea nucleului de infarct ( $CBV < 2,0 \text{ ml}/100\text{g}$ ) de țesutul salvabil de penumbră ( $CBV \geq 2,0 \text{ ml}/100\text{g}$ ) [17, 87, 133].

Atunci când CBF este  $< 10 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ , deteriorarea este rapidă cu moartea majorității celulelor în câteva minute de la ocluzia arterială. Când CBF este de  $10\text{-}20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  (hipoperfuzie), neuronii încetează să funcționeze, dar rămân intacti structural și sunt potențial reactivați dacă este restabilit în timp util fluxului sangvin normal [8].

Cele mai robuste setări ale valorilor prag pentru definirea nucleului de infarct sunt:  $CBF < 30\%$  în zona de țesut cu  $T_{\max} > 6$  secunde (timpul necesar pentru ca agentul de contrast să atingă concentrația maximă în volumul cerebral de interes) [48, 102, 111] sau  $CBF \leq 30\%$  în zona de țesut cu timpul de întârziere (delay time – DT)  $\geq 3$  secunde, comparativ cu emisfera controlaterală [32, 111]. Indicele de reperfuzie, calculat pentru zona cu  $T_{\max} > 6$  secunde, este un predictor puternic al rezultatului clinic favorabil, comparativ cu recanalizarea sau cu alți parametri de reperfuzie. Performanța superioară din zona cu  $T_{\max} > 6$  secunde poate fi explicată prin precizia în diferențierea țesuturilor ischemice de țesuturile cu oligemie benignă, performanța în predicția de creștere a nucleului de infarct [112].

Așadar, imaginile PTC pot fi realizate rapid, sporesc precizia și acuratețea diagnosticului la pacienții cu AVCIA. Creșterea focală a TTP și reducerea CBF, combinat cu reducerea CBV, indică țesut deteriorat ireversibil (nucleul de infarct). CBF redus cu CBV aproape normal sau crescut este

caracteristic pentru țesutul potențial salvabil de penumbră, care este o țintă ideală pentru tratamentul de reperfuzie. Selectarea pacienților cu AVCIA pentru terapia de reperfuzie în baza rezultatelor PTC a avut succes în studii clinice de amploare.

Perfecționarea și elaborarea simultană a noilor metode de diagnostic și a strategiilor terapeutice au schimbat complet viziunea despre AVCIA. De la sfârșitul anilor '90 ai secolului trecut până în anul 2014, TIV cu tPA a fost unicul tratament aprobat și recomandat pentru AVCIA. Însă, fereastra terapeutică limitată a acestui tratament (până la 4,5 ore de la debutul simptomelor) a contribuit la neeligibilitatea multor pacienți și elaborarea noilor abordări cu aplicare clinică fezabilă [8, 37, 69, 72, 153, 190]. O meta-analiză și alte studii clinice au evaluat și au confirmat eficacitatea trombolizei intra-arteriale la pacienții cu AVCIA [37, 93].

Începând cu sfârșitul anului 2014, mai multe studii clinice randomizate și 3 meta-analize a acestor studii au investigat efectele TEV în ocluzia unei artere mari din circulația cerebrală anterioară. TEV, cu sau fără TIV cu tPA, a fost mai eficientă, decât tratamentul doar prin TIV cu tPA. Au fost constatate îmbunătățirea semnificativă a rezultatului clinic și funcțional, reducerea dizabilității extreme și a mortalității, creșterea ratei de revascularizare fără creșterea semnificativă a HIC simptomatice [8, 21, 93, 153, 190]. În baza acestor rezultate, TEV a devenit „standardul de aur” în managementul pacienților cu AVCIA, cauzat de ocluzia unei artere mari din circulația anterioară, care se adresează în fereastra terapeutică de 6 ore de la debutul simptomelor sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome. A fost determinat și profilul imagistic optim pentru tratamentul de reperfuzie – ocluzia vaselor mari, nucleu de infarct mai mic, rețea vasculară colaterală bună și zonă de penumbră mare [24, 72, 80, 100, 153, 190]. Mai mult decât atât, unele studii recente au confirmat faptul că la pacienții cu țesut potențial recuperabil, identificat la PTC, TEV a fost eficientă chiar în decurs de 24 ore după debutul AVCIA [71, 102, 115, 190]. Cu toate acestea, declanșarea efectelor adverse clinice, inclusiv TH, rămâne a fi o problemă la toți pacienții care administrează un tratament de reperfuzie [57].

Trialurile DAWN și DEFUSE 3 au finalizat cu 3 realizări monumentale: (1) noi terapii de reperfuzie, (2) extinderea ferestrei de timp când există suficient țesut cerebral recuperabil și (3) o înțelegere mai bună a rolului neuroimagisticii pentru luarea deciziilor în tratamentul de reperfuzie [6, 90, 153, 156, 161, 190].

Efectul favorabil al tratamentului a fost menținut în toate subgrupurile de pacienți evaluate, inclusiv și la pacienții neeligibili pentru studiile DAWN și DEFUSE 3, cel mai frecvent din cauza profilului de discrepanță mare și nucleului ischemic mare ( $>50$  ml) [31, 50, 103, 107, 157, 172]. În plus, TEV a condus la reducerea semnificativă a mortalității (15,0% la pacienții tratați prin TEV și 18,7% la pacienții doar cu tratament medical;  $p=0,03$ ) [113], reducerea semnificativă a perioadei de spitalizare (6,5 zile la pacienții tratați prin TEV și 9,1 zile la pacienții doar cu tratament medical;

$p < 0,001$ ) și la situații de viață mai dezirabile – creșterea perioadei de ședere la domiciliu, îmbunătățirea calității vieții și reducerea costurilor de asistență medicală la 90 de zile după tratament [168]. Rezultatele unei meta-analize și altor studii clinice multicentrice și randomizate au relevat o rată de revascularizare de 10-50% pentru TIV, de 63% pentru tromboliză intra-arterială și de 59-88% pentru TEV, în funcție de tipul dispozitivului de recuperare aplicat [4, 7, 49, 58, 80, 135].

TEV este cea mai eficientă terapie de salvare a penumbrei și îmbunătățire a rezultatelor la pacienții selectați cu AVCIA și ocluzia vaselor cerebrale mari. Cu toate acestea, circa 17% pacienți cu ocluzia vaselor mari sau cu ocluzia vaselor medii sunt neeligibili pentru TEV, inclusiv unii pacienți cu volum semnificativ de țesut salvabil [12, 88]. Cele mai frecvente motive pentru care acești pacienți nu au administrat TEV au fost: ocluzia prea distală pentru a fi ușor accesibilă (28%), deficit neurologic moderat – scala de evaluare a accidentului vascular cerebral a Institutului Național de Sănătate (NIHSS)  $< 6$  (16%) (anexa 2), nucleu de infarct prea extins pentru beneficiile intervenției și depășirea riscurilor (16%). Acești pacienți pot beneficia de terapii alternative (îmbunătățirea rețelei vasculare colaterale, metode de neuroprotecție, dispozitive pentru TEV dislocabile în arterele distale și regimuri de TIV sau tromboliză intra-arterială mai eficiente și mai sigure) [12].

Așadar, selectarea pacienților cu ocluzia arterelor mari și AVCIA pentru terapia de reperfuție s-a bazat inițial pe criterii stricte de timp (de regulă până la 6 ore pentru TIV și până la 8 ore pentru tromboliza intra-arterială) și protocoale de imagistică (TC, ATC). Studiile DAWN și DEFUSE 3, publicate recent, au schimbat această paradigmă folosind criterii de selectare bazate pe fiziologia țesuturilor salvabile (discrepanța între severitatea clinică și volumul nucleului de infarct sau discrepanța țintă, determinate la PTC) și o fereastră terapeutică foarte extinsă (6-24 de ore de la debutul simptomelor sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome). Modificarea paradigmei a fost posibilă prin avansări în neuroimagistică, în special prin dezvoltarea PTC, iar studiile nominalizate reflectă practica erei moderne a dispozitivelor de TEV extrem de eficiente. Mai mult, Ghidul AHA/ASA privind managementul precoce al pacienților cu AVCIA (2018) recomandă respectarea strictă în practica clinică a criteriilor de selectare pentru tratament a pacienților cu AVCIA, stabilite și confirmate în studiile DAWN și DEFUSE 3 [26, 106, 148].

**Predictorii rezultatelor clinice și funcționale în AVC ischemic acut.** Un studiu clinic a înrolat 561 de pacienți cu AVCIA care s-au prezentat în primele 4,5 ore de la debutul simptomelor pentru evaluare și tratament de tromboliză. La analiza univariată, volumul nucleului de infarct la internare, determinat prin PTC, a fost cel mai puternic predictor al rezultatului pacientului, urmat de gradul de dezvoltare a circulației colaterale. Cel mai puternic predictor clinic al rezultatului pacientului a fost scala NIHSS la internare. Timpul până la administrarea tratamentului și vârsta

pacientului au fost predictorii clinici relativ slabi ai rezultatului. În analiza multivariată, volumul nucleului de infarct ( $p < 0,001$ ) și gradul de dezvoltare a circulației colaterale ( $p < 0,001$ ) la internare au fost predictorii puternici ai dizabilității, comparativ cu alte variabile clinice și imagistice testate. La pacienții cu AVCIA și nucleu ischemic mare, recanalizarea cu succes prin tratament endovascular și volumul leziunii la internare sunt cei mai puternici și independenți predictorii ai rezultatelor clinice și funcționale bune [22].

Scorul ASPECTS (anexa 5) – o abordare semicantitativă, aplicată pentru a descrie discrepanța flux-volum pe hărțile standard PTC – este o variabilă prognostică puternică care a îmbunătățit fiabilitatea detectării modificărilor ischemice precoce subtile. Cu toate că scorul ASPECTS corelează cu scorul NIHSS (anexa 2), este un predictor puternic și consecvent a rezultatului clinic și funcțional și este un predictor al reperfuziei, acesta nu poate prezice ischemia iminentă, dar prezice țesutul care este deja ischemizat. Abordarea bazată pe scorul ASPECTS, aplicată parametrilor PTC ca instrument de prognostic, se realizează similar cu scorul ASPECTS folosit la TCNC [133].

Îngrijorarea cu privire la detectarea fiabilă a modificărilor ischemice precoce la TC și a semnificației sale în raport cu rezultatul funcțional și riscul de hemoragie simptomatică până la administrarea terapiei trombolitice a contribuit la elaborarea în anul 2000 a scorului ASPECTS. Acest scor a fost elaborat într-un efort de a prezice rezultatul AVC hiperacut în teritoriul ACM. Teritoriul afectat al ACM a fost clasificat conform regulii unei treimi sau mai puțin sau mai mult decât o treime din teritoriul afectat de ischemie, realizate în același timp. Astfel, valoarea ASPECTS a fost calculată din 2 secțiuni axiale standard, una la nivelul talamusului și ganglionilor bazali și alta la nivel supraganglionar, ce include corona radiata și centrul semioval [13].

PTC prezintă beneficii importante: fiabilitate și reproductibilitate semnificativ mai mari în evaluarea gradului de modificări ischemice (delimitarea țesutului potențial salvabil de nucleul de infarct afectat ireversibil). Evaluarea regiunilor ASPECTS pe PTC poate îmbunătăți fiabilitatea și precizia prognostică la evaluarea dimensiunii modificărilor ischemice, în special la pacienții care se prezintă în stadiul hiperacut al AVC, dar și în fereastra terapeutică extinsă [16].

Conform rezultatelor unui studiu, CBV ASPECTS cu o valoare prag de 9 a fost cel mai bun parametru pentru diferențierea dintre rezultatul bun și slab – este consecventă în identificarea prognosticului favorabil și îmbunătățește selectarea pacienților pentru tratamentul de reperfuzie. Însă, acest nivel prag este în contradicție cu majoritatea publicațiilor anterioare, care au constatat o valoare optimă pentru CBV ASPECTS  $>6$ ,  $7$ ,  $>7$  sau  $8$ , dar corespunde cu rezultatele unui studiu recent, în care CBV ASPECTS  $9$  a fost cel mai exact nivel pentru predicția prognosticului la un grup de pacienți cu AVCIA tratați endovascular. Valoarea prag, care cel mai bine a detectat ischemia reversibilă și corelează cu rezultatul clinic, a fost CBV ASPECTS la internare  $\geq 7$ . La

pacienții cu AVCIA cu ocluzia arterei din circulația posterioară, CBV ASPECTS <8 indică pacienții cu o rată mare de mortalitate [138].

Așadar, evaluarea vizuală a PTC ASPECTS reprezintă o metodă bună pentru a recunoaște severitatea hipoperfuziei ischemice (gradul de modificări ischemice), a prezice TH, volumul final al nucleului de infarct și rezultatul funcțional la pacienții cu AVCIA. Scorul TCNC ASPECTS și CBV ASPECTS  $\geq 7$  este o valoare prag foarte strictă pentru a identifica rezultatele clinice favorabile. Dimensiunea și gradul de ischemie, detectate prin evaluarea semicantitativă a scorului PTC ASPECTS, pot fi utilizate ca indicator de prognostic fezabil, rapid și ușor la pacienții cu AVCIA.

Pentru pacienții cu imagini PTC adecvate, selectarea pentru terapia de reperfuzie se bazează pe evaluarea clinică și timpul de la debutul simptomelor. Cu toate acestea, deoarece perioada de timp poate prezice amploarea țesutului salvabil, rata de țesut apoptotic ca rezultat al ocluziei arterei cerebrale variază foarte mult între indivizi, în mare măsură datorită gradului diferit de extindere a circulației colaterale [8, 115]. Sistemul de flux colateral contribuie enorm la rezultatele clinice și funcționale, la soarta țesuturilor și rata complicațiilor după AVCIA indiferent de recanalizare. Calitatea fluxului colateral este un predictor independent al rezultatului AVCIA, după ajustarea pentru alți factori de prognostic cunoscuți (vârsta, severitatea AVC, caracteristicile imagistice la internare, locul ocluziei, tratamentul și gradul de recanalizare/reperfuzie). Gradul de aprovizionare colaterală este direct asociat cu dimensiunea penumbrei și invers asociat cu dimensiunea finală a nucleului de infarct – cu cât este mai bună aprovizionarea colaterală, cu atât este mai mare zona neafectată și penumbra, dar este mai mic nucleul de infarct [8, 36, 65, 78, 115, 156].

În plus, o rețea vasculară colaterală bună sporește beneficiul tratamentului endovascular (tromboliza intra-arterială, TEV cu sau fără TIV administrată anterior) în AVCIA: crește rata rezultatului clinic și funcțional favorabil, reduce riscul TH, reduce semnificativ riscul AVC recurent la pacienții cu stenoză aterosclerotică intracraniană simptomatică, reduce volumul nucleului de infarct, reduce rata de mortalitate, facilitează un prognostic mai bun al pacienților cu AVCIA și oferă implicații terapeutice [8, 115]. În general, analiza detaliată a informațiilor disponibile din multiple studii demonstrează că rețeaua vasculară colaterală este mai influentă decât selectarea modalității de tratament sau de intervenție, este un predictor independent pentru reperfuzie, dimensiunea infarctului și rezultatele funcționale pe termen lung la pacienții care administrează tratament endovascular pentru ocluzia proximală a ACM [115].

Reperfuzia regiunii ischemice sau recanalizarea unei artere obturate prezice rezultatele clinice și funcționale ale pacienților cu AVCIA. Studii recente s-au concentrat pe comparația recanalizării (restabilirea permeabilității arterei ocluzate) și reperfuziei și sugerează că reperfuzia este superioară recanalizării la prezicerea mai exactă a rezultatului tisular (volumul nucleului de

infarct) și rezultatului clinic după AVCIA [112, 122, 172]. Pacienții cu revascularizare completă precoce după ocluzie completă vasculară au mai mult țesut salvat din zona de ischemie severă, comparativ cu pacienții cu reperfuzie tardivă. Pacienții cu un indice de reperfuzie MTT >75% au volume de infarct mai mici, comparativ cu pacienții cu recanalizare. Fluxul colateral și recanalizarea nu au fost predictorii exacti ai volumului nucleului de infarct [20].

Reperfuzia după tratamentul endovascular (trombectomie cu stent autoexpandabil și recuperabil, aspirație manuală a trombului, tromboliza intra-arterială și/sau angioplastie transluminală percutanată cu sau fără stent), realizat până la 18 ore după debutul simptomelor sau de când pacientul pentru ultima dată a fost văzut fără simptome, este asociată robust cu rezultate clinice și funcționale favorabile, rate scăzute de complicații și mortalitate la pacienții cu profil de discrepanță țintă la PTC [51, 94, 102].

Așadar, circulația colaterală bună este asociată cu rată redusă de TH, îmbunătățirea vitezei de reperfuzie, probabilitate mai mare de reperfuzie, recanalizare mai bună, creștere favorabilă a discrepanței între volumul de penumbră și volumul nucleului de infarct (nucleu de infarct mai mic și zonă de penumbră mai mare), rezultate clinice și funcționale mai bune. Ocluzia proximală în circulația cerebrală anterioară este asociată cu o rețea vasculară colaterală mai săracă, comparativ cu o ocluzie mai distală. Localizarea distală a trombului, scorul mai mic de severitate a trombului (anexa 8), grad mai mare de debit rezidual și rețea vasculară colaterală mai bună sunt predictorii importanți și independenți pentru rezultatul clinic favorabil, volumul final mai mic de infarct și rata mai mare de recanalizare la pacienții cu AVCIA și tratament de reperfuzie. Însă localizarea ocluziei este un determinant mai puternic al rezultatului.

## **1.2. Transformarea hemoragică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut**

**Definiție.** Transformarea hemoragică (TH) este definită ca o „hiperdensitate de orice grad în zona de atenuare scăzută” și se referă la spectrul hemoragiei cerebrale determinate de ischemie [186]. TH, complicație severă și frecventă, poate apărea spontan, ca o progresare naturală, sau ca o complicație a tratamentului trombolitic al AVCIA. TH este asociată cu opțiuni de tratament limitate, rezultate adverse pe termen lung și prognostic semnificativ agravat [1, 85, 186].

**Clasificare.** TH a fost identificată și clasificată în conformitate cu ECASS II [104]. Există 2 tipuri majore de TH cu debut în 24 de ore după tratament – infarct hemoragic (IH) și hematom parenchimos (HP) [57, 100, 114]. IH reprezintă circa 89% din toate TH, este o hiperdensitate eterogenă care ocupă o porțiune a unei zone de infarct ischemic pe imaginile TC [11, 100, 105, 186]. HP reprezintă circa 11% din toate TH, se referă la hematom mai omogen, dens, cu efect de volum. Ambele grupuri pot fi subdivizate în tipurile 1 și 2. Pe imaginile TC, IH1 este caracterizat

de peteșii mici de-a lungul marginilor infarctului cerebral, IH2 se referă la mai multe peteșii confluențe în zona infarctului, dar fără efect de volum. HP1 este definită de un hematom care ocupă  $\leq 30\%$  din zona de infarct cu efect de volum minim, HP2 se referă la un hematom dens și omogen care ocupă  $>30\%$  din zona de infarct cu efect de volum semnificativ sau la o hemoragie în afara zonei de infarct cerebral [11, 100, 105, 145, 186].

TH este divizată în simptomatică sau asimptomatică, clasificare bazată pe deteriorarea statutului neurologic. Orice HIC vizibilă pe TC cu dereglări neurologice concomitente (creștere cu 4 sau mai multe puncte pe scala NIHSS în primele 36 de ore de la debutul AVC) a fost definită ca HIC simptomatică. HIC este o TH care rezultă în mortalitate mare și este, de obicei, o consecință a HP [48, 84, 100, 110, 113].

**Incidența.** Ratele de transformare hemoragică a ischemiei cerebrale diferă foarte mult între studii, dar, în general, peste jumătate din toate infarctele cerebrale la un moment dat dezvoltă o componentă hemoragică. În studiile clinice, rata de incidență a TH în AVCIA a constituit 2,2-68,0% [11, 57, 85, 101, 105, 186] în funcție de diferiți factori: ratele de pacienți selectați, timpul inițierii tratamentului, agentul trombolitic utilizat și calea de administrare a acestuia, definiția TH și perioada de urmărire [85, 105]. TH spontane variază de la 38% până la 71% în studiile anatomo-patologice [57, 105, 186] și de la 13% până la 43% în studiile cu TC, incidența TH simptomatice și asimptomatice după tratamentul endovascular este în limitele 9,2-40,0% și incidența TH simptomatice după tratamentul trombolitic – 6-20% [1, 105, 186].

Incidența TH, indusă de TIV cu tPA, este de 4,5-39,6% pentru TH asimptomatică și de 5,2-7,3% pentru TH simptomatică, indusă de tromboliza intra-arterială cu prourokinaza – respectiv, de 50-68% și de 10-15,4% [69, 89, 92, 165, 183, 189]. În cazul combinării metodelor TIV și tromboliza intra-arterială, incidența este de 11,8-43,0% pentru TH asimptomatică și de 6,2-23,5% pentru TH simptomatică. Pentru tratamentul endovascular (tromboliza intra-arterială, TEV, angioplastia transluminală percutanată cu sau fără stent), cu sau fără TIV administrată anterior, acest indicator este de 17,5-38,2% și 3,4-5,6%, respectiv [89, 102, 135, 165, 183, 189].

**Predictorii transformării hemoragice** au fost studiați mult mai frecvent la pacienții cu ischemie cerebrală acută în circulația anterioară care au administrat sau nu terapie de reperfuzie [171]. Există o relație puternică între durata ischemiei și TH indusă de reperfuzie. Reperfuzia întârziată după o perioadă prelungită de ischemie crește rata de TH și agravează rezultatul AVCIA, atât la pacienții tratați prin TIV cu tPA, cât și la pacienții fără astfel de tratament. Tratamentul prin TIV cu tPA crește rata de TH de 10 ori [1, 14, 57, 100, 105, 167, 186].

Factorii de risc (FR) pentru TH au fost evaluați într-o meta-analiză recentă și includ vârsta mai avansată și severitatea mai mare a AVC. Mai multe scoruri pot ajuta la prezicerea TH, dar niciunul nu a obținut o utilizare pe scară largă în practica clinică [85]. Câțiva parametri de

imagistică TC au relatat că leziunea ischemică a fost asociată cu o creștere a riscului de TH: ocluzia vaselor mari și scorul colateralelor la ATC, volumul nucleului de infarct și volumul leziunii ischemice la PTC [110]. Dereglările BHE, de asemenea, au fost implicate în apariția TH și pot fi depistate la PTC [11, 43, 84, 85, 147].

Un studiu recent, realizat pe 199 de pacienți (160 - 80% de pacienți au administrat TIV cu tPA împreună cu TEV), a evidențiat o HIC în 24 de ore de urmărire imagistică în 46 (23%) de cazuri. Analiza multivariată a constatat că HIC la pacienții supuși tratamentului endovascular a fost asociată cu scorul ASPECTS până la tratament, scorul pentru severitatea trombului și localizarea trombului până la tratament [183]. La pacienții cu AVCIA supuși tratamentului endovascular (TEV cu sau fără tromboliză intra-arterială și tratament antiplachetar), scorul ASPECTS mai mic ( $p=0,003$ ) și tromboliza intra-arterială ( $p=0,016$ ) au fost asociate independent cu HIC asimptomatice [89]. Acești parametri radiologici pot fi obținuți cu ușurință relativă în timpul unui AVCIA și pot fi instrumente practice pentru prognozarea rezultatelor tratamentului endovascular. În analiza post-hoc, scorul pentru severitatea trombului  $\leq 3$  și scorul ASPECTS  $\leq 7$  (ischemia precoce) până la tratament au fost predictorii puternici și independenți ai HIC. Gradul fluxului rezidual și gradul rețelei vasculare colaterale, evaluate la ATC, nu au fost asociate cu apariția hemoragiei [183].

În baza rezultatelor a trei studii mici, PTC are sensibilitate și specificitate înalte pentru a prezice TH după AVCIA [11, 84, 110, 142]. Conform datelor unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analize recente, PTC are o sensibilitate ridicată (85,9%) și o specificitate moderat ridicată (73,9%) pentru predicția TH în AVCIA [1]. Analiza univariată a arătat asocierea TH cu nivelul mai mare de glucoză serică, scorul NIHSS mai mare, ocluzia arterială proximală, scorul mai mic al colateralelor și scorul ASPECTS mai mic. Hiperglicemia și severitatea AVC sunt predictorii bine cunoscuți ai TH, ocluzia arterială proximală și rețeaua vasculară colaterală suboptimală sunt FR potențiali pentru TH, deoarece favorizează un volum de infarct mai mare și, astfel, scade scorul ASPECTS [110].

Rezultatele unui studiu, publicat în 2019, care a inclus 15 articole originale cu un total de 1134 de pacienți, au constatat că creșterea permeabilității BHE și hipoperfuzia derivată din examenul prin PTC sunt asociate cu TH. Sensibilitatea și specificitatea au constituit 84% și 74%, respectiv. Autorii au concluzionat că PTC are performanțe moderate de diagnostic pentru predicția TH în AVCIA [166].

Un studiu recent de amploare, realizat de către Horsch A.D. și coautorii, a inclus 545 de pacienți cu AVCIA tratați cu TIV cu tPA și/sau tromboliza intra-arterială. În analiza univariată, vârsta mai înaintată, scorul NIHSS mai mare la internare, scorul de severitate a trombului mai mare, rețea vasculară colaterală mai slabă, scorul ASPECTS CBV mai mare și creșterea



permeabilității BHE au fost asociate cu TH. În analiza multivariată, doar vârsta și scorul NIHSS la internare au fost predictorii independenți ai TH. Adăugarea creșterii permeabilității BHE nu a îmbunătățit precizarea TH, comparativ cu fiecare din ceilalți doi predictorii independenți [85]. Autorii au concluzionat că permeabilității BHE prezice TH la pacienții cu AVCIA, dar nu îmbunătățește predicția concomitent cu vârsta și scorul NIHSS la internare [43, 85, 147].

Mai multe studii descriu o valoare predictivă a permeabilității BHE pentru TH la pacienții cu AVCIA [1, 11, 84, 145]. Studii recente au constatat că riscul de hemoragie post-revascularizare și rezultatele clinice sunt corelate pozitiv cu volumul nucleului de infarct prezis și volumul nucleului de infarct final. Unele semne precoce la TC sunt predictorii puternici ai TH, inclusiv semnul de hiperdensitate al arterei cerebrale, indicator fiabil al ocluziei (prezent în 35-67% din cazuri), lipsa diferențierii între substanța cenușie și substanța albă, pierderea densității contrastului nucleului lenticular, a panglicii insulare (*insular ribbon*) și nivelarea fisurii interemisferice (prezente în 38% din cazuri). Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma relația dintre acești factori și TH [186].

Printre pacienții cu AVCIA tratați cu TEV (cu sau fără administrarea agenților farmacologici intravenos și/sau intraarterial) în primele 8 ore de la debutul simptomelor, predictorii independenți pentru IH au inclus diabetul zaharat, TIV cu tPA, TEV cu dispozitivul Merci și perioada mai mare de timp până la debutul tratamentului endovascular. Pacienții cu fibrilație atrială au avut un risc mai mare de HP, în timp ce tromboliza intra-arterială cu tPA a fost asociată cu șanse mai mici ale HP [135]. Incidența HIC (simptomatice și/sau asimptomatice) după tratamentul endovascular de succes (cu diferite dispozitive de trombectomie) este mai mare la pacienții cu AVC cardioembolic, rețea vasculară colaterală slabă la internare, scor ASPECTS  $\leq 7$  la internare, scor NIHSS mai mare la internare, hiperglicemie la internare, expansiunea edemului cerebral, tratament endovascular tardiv, treceri multiple cu dispozitivul de recuperare a stentului (pot provoca leziuni vasculare și perturbarea BHE, ambele asociate cu creșterea HIC) [134].

Ocluzia vaselor cerebrale mari proximale, inclusiv ACI și segmentul M1 al ACM, este asociată cu o probabilitate mai mare de TH. În special, ocluzia arterelor lenticulostriate, ramuri ale segmentului M1 al ACM, este asociată cu rezultate clinice slabe [109]. Hiperglicemia, tratamentul antiplachetar și scorul NIHSS mare la internare sunt asociate cu HIC simptomatică după TEV la pacienții AVCIA cauzat de ocluzia ACI sau segmentului proximal M1 al ACM [165].

Reperfuzia după tratament endovascular, comparativ cu TIV, poate fi asociată cu diferiți FR pentru TH, deoarece aceste tratamente în mare măsură sunt diferite. Predictorii TH la pacienții cu AVCIA după tratamentul endovascular diferă în funcție de subtipurile TH. Valorile NIHSS și absența sau dezvoltarea slabă a rețelei de colaterale au fost asociate semnificativ cu IH, iar caracteristicile clinice suplimentare – hipertensiunea arterială (HTA) sistolică și fibrilația atrială

au fost asociate semnificativ cu HP. HTA sistolică și administrarea medicamentelor antiplachetare au fost asociate cu HIC simptomatică [100].

Riscul dezvoltării TH este asociat nu numai cu valori scăzute ale CBV, dar cu valori reduse ale CBF și cu valori crescute ale MTT. Acest fapt sugerează că TH este determinată de o dereglare a BHE, menținută și agravată de severitatea ischemiei, indiferent de extinderea penumbrei ischemice. În plus, mai multe studii au constatat asocierea valorilor relative CBF, MTT, CBV și TTP cu TH [138].

Cu toate acestea, analiza multivariată a identificat CBV ca unicul predictor independent pentru orice TH cu o valoare prag optimă  $\leq 0,5$  ml/100 g (sensibilitate 86,4% și specificitate 77,4%), valoare mult mai mică decât cea care a fost cel mai frecvent atribuită nucleului de infarct cu țesut ireversibil ( $\leq 2,0$  ml/100 g). De asemenea, la analiza multivariată scorul ASPECTS a fost unicul predictor independent pentru HIC simptomatică cu o valoare prag optimă  $\leq 5$  (sensibilitate 75,0% și specificitate 85,5%) [110]. Valori de permeabilitate peste pragul normal în interiorul nucleului de infarct au fost constatate la 38% dintre pacienții cu AVCIA [142].

Aviv R.I. și coautorii au realizat un studiu pe un lot din 41 de pacienți cu AVCIA, TH a fost constatată în 23 (56%) de cazuri. Pacienții cu TH aveau scoruri NIHSS mai mari ( $p < 0,005$ ), rezultate mai slabe ( $p < 0,001$ ) și un nivel mai mare de probabilitatea de a administra TIV cu tPA ( $p < 0,005$ ), comparativ cu pacienți fără TH. Modificările inițiale ale CBF și CBV și extinderea reducerii debitului erau similare în ambele loturi de studiu [11]. Valoarea medie a PS, parametru al permeabilității BHE derivat din PTC [84], pentru grupul de pacienți cu TH (0,49 ml/100g/min) a fost statistic semnificativ mai mare decât valoarea acestuia pentru grupul de pacienți fără TH. PS și scorul ASPECTS la internare au fost singurele variabile independente asociate cu TH la analiza multivariată. Pacienții tratați cu tPA au avut un risc mai mare de TH. Valoarea prag a PS de 0,23 ml/100g/min a avut o sensibilitate de 77% și o specificitate de 94% pentru detectarea TH. Astfel, analiza parametrilor PTC la pacienții cu AVCIA detectează foarte precoce permeabilitatea microvasculară crescută a BHE. Creșterea valorii PS la internare este un marker promițător pentru a prezice riscul TH la pacienții cu AVCIA [11].

Creșterea PS este un predictor puternic și eficient al TH la pacienții după terapia de reperfuție pentru AVCIA cu ocluzia proximală a arterei cerebrale mari. Au fost raportate mai multe praguri ale valorii absolute ( $> 0,23$  ml/100g/min cu 77% sensibilitate și 94% specificitate,  $> 0,84$  ml/100g/min cu 96% sensibilitate și 41% specificitate) și valorii relative ale PS (2,89 cu 93% sensibilitate și 88% specificitate, 1,3 cu 71,4% sensibilitate și 78,6% specificitate, 1,12 cu 75% sensibilitate și 75% specificitate) pentru identificarea TH [109]. Hipoperfuzia moderată la PTC (DT  $> 4$  secunde) a fost parametrul cel mai robust și independent asociat cu HP la pacienții cu AVCIA după tromboliza intra-arterială cu tPA. Acest indicator a fost mai semnificativ decât

CBF relativ <40% sau CBV <2 ml/100g, gradul rețelei vasculare colaterale sau starea de recanalizare [179].

Un studiu, realizat pe un eșantion din 119 pacienți consecutivi cu AVCIA posterior, care nu au administrat TIV, a evaluat frecvența și FR ai TH, constatată în 7 (5,9%) cazuri. Doar severitatea clinică a fost asociată semnificativ cu TH. Prin urmare, pacienții cu AVCIA în circulația cerebrală posterioară prezintă un risc scăzut de TH spontană, fapt determinat, probabil, de volumul mai mic al leziunii ischemice care caracterizează AVCIA posterior. Aceasta sugerează avantaje mai mari la acești pacienți pentru TIV [171].

Rezultatele unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analize recente, publicate de către Adebayo O. și Culpan G. în 2019, a determinat următorii predictorii independenți ai PTC pentru TH: permeabilitate ridicată a BHE (permeabilitatea BHE >7 ml/100g/min, volumul mediu PS – 0,23 ml/100g/min, volumul nucleului de infarct – PS 0,84 ml/100g/min, valoarea relativă a nucleului de infarct – PS 1,12), hipoperfuzie severă acută (CBV<0,5 ml/100g, CBV relativ 1,09, CBF relativ <0,48, Tmax >14 s, MTT relativ 1,3, TTP 0,27 s), dimensiunea nucleului de infarct (ASPECTS <5), parametrii clinici pre-tratament, fibrilația atrială, vârsta avansată și scorul NHISS mare. Fiecare dintre acești factori plus TIV cu tPA sau trombectomia mecanică poartă un risc mai mare pentru apariția TH [1].

Așadar, efortul continuu depus pentru a determina predictorii TH la pacienții cu AVCIA a constatat un set de factori clinici necesari a fi corelați cu indicii examenului imagistic. Severitatea mai mare a AVCIA (scorul NIHSS), localizarea și dimensiunea mai mare a zonei de infarct, îndeosebi infarctul cerebral masiv, sunt factorii care corelează cel mai bine cu TH. Scăderea scorului ASPECTS, creșterea perioadei de timp de la debutul AVC până la tratamentul de reperfuzie, permeabilitatea crescută a BHE determinată la PTC, performanța colaterală scăzută, terapia anticoagulantă sau antiplachetară, tratamentul de reperfuzie (TIV și/sau tratament endovascular), diabetul zaharat, HTA, fibrilația atrială și embolia cerebrală, o serie de biomarkeri serici (nivele scăzute de colesterol total, lipoproteine cu densitate mică și trombocite, nivele crescute de glicemie, metaloproteinaze matriceale 9 și globuline) și vârsta avansată sunt asociați cu un risc crescut de TH. Majoritatea acestor studii au examinat FR pentru TH după TIV [150, 186, 57, 166, 167, 173]. Cu toate acestea, predicția TH la pacienții cu AVCIA rămâne dificilă [85, 179].

Imagistica prin PTC are un rol considerabil în identificarea pacienților cu risc mai mare de TH, contribuind semnificativ la selectarea pacienților susceptibili de a beneficia de tratamentul trombolitic și evitarea acestei complicații serioase. CBF relativ are cea mai mare valoare predictivă pentru TH [101]. Riscul TH la pacienții cu AVCIA este cel mai simplu FR important de luat în considerare în decizia de administrare a tratamentului trombolitic [57].

**Fiziopatologia transformării hemoragice** – fenomen dinamic, complex și multifactorial – nu este încă cunoscută definitiv. Studii preclinice și clinice recente au oferit informații importante despre mecanismele celulare și moleculare și biomarkerii TH după AVCIA, elemente cu implicații clinice profunde pentru măsurile de prevenire și/sau tratament a acestor pacienți [173].

Hemoragia într-o zonă de ischemie apare atunci când sângele extravazează prin peretele vascular cu integritate compromisă și permeabilitate crescută, ca urmare a perfuziei colaterale păstrate sau cauzată de reperfuzia în zona leziunilor ischemice. Dereglarea BHE, considerată substanțială pentru dezvoltarea TH, a fost demonstrată în studii experimentale pe animale ca creșteri ale PS, însă nu a fost încă elucidată complet la oameni [57].

Perturbarea BHE este patogeneza de bază care conduce la dezvoltarea TH. Tratamentul de reperfuzie prin TIV (tPA sau alte remedii) sau TEV poate agrava perturbarea BHE și crește riscul TH [37, 89, 109]. TIV cu tPA, stresul oxidativ și infiltrarea leucocitelor degradează integritatea matricei extracelulare, majorează riscul apoptozei celulelor unității neurovasculare, crește permeabilitatea vasculară a BHE, riscul edemului și hemoragiei [173, 178, 186]. Tratamentul endovascular poate provoca deteriorarea mecanică a endoteliului vascular, crescând astfel riscul de hemoragie [173].

Identificarea precoce a perturbării BHE poate prezice TH și poate constitui o contraindicație pentru tratamentul de reperfuzie. PTC este utilizată pentru evaluarea integrității BHE [109]. Pentru a prezice TH în AVCIA sunt utilizați diferiți parametri ai PTC: parametri de permeabilitate, inclusiv indicele permeabilitate-aria suprafeței (PS), permeabilitatea BHE ( $K_{trans}$ ), dimensiunea zonei cu permeabilitate ridicată, parametri tradiționali de PTC – CBV, CBF,  $T_{max}$ , TTP [166].

În plus, ischemia focală cu un răspuns inflamator puternic, hipoxia cauzată de compresia vasculară și leziunile de reperfuzie conduc la dereglarea BHE cu afectarea ulterioară a capacității de autoreglare a circuitului sangvin cerebral, care predispun la creșterea permeabilității peretelui vascular și extravazarea sângelui. Aceste modificări sunt determinate precoce (în primele 6 ore după debutul simptomelor AVCIA) și cresc în timp [29, 109]. TH frecvent apare în aceste zone. Câteva studii au sugerat că creșterea permeabilității BHE în zona de ischemie predispune la TH după terapia de reperfuzie prin tromboliză intra-arterială cu tPA. TH este mai probabil să se dezvolte în zonele cu cea mai severă hipoperfuzie și ischemie. Regiunile cu valori scăzute ale  $K_{trans}$  au indicat localizarea TH, iar valoarea prag  $K_{trans}$  pentru predicția TH a fost 0,33-0,35/min cu o sensibilitate de 95% și o specificitate de 73%. Cu alte cuvinte, zona între perfuzia redusă și permeabilitatea ridicată este exact zona TH [35].

Astfel, timpul de reperfuzie și gradul de deteriorare a BHE determină rata de TH. Cu toate acestea, există și alte mecanisme (severitatea ischemiei, timpul necesar pentru tratament, durata ocluziei), pe lângă reperfuzie, care joacă un rol mai important în aceste dereglări [105].

Acumularea dovezilor sugerează că caracteristicile imagistice de permeabilitate ale BHE, evaluate prin PTC, pot fi predictorii puternici ai TH. Utilizarea permeabilității BHE peste valoarea prag ( $\geq 7$  ml/100g/min) ca unicul predictor al TH simptomatice produce o sensibilitate de 100% și o specificitate de 79%. Dacă adăugăm vârsta  $\geq 65$  de ani, specificitatea crește până la 81%, iar dacă folosim triada (permeabilitatea BHE peste valoarea prag, vârsta  $\geq 65$  de ani și administrarea tPA), putem prevedea o dezvoltare ulterioară a TH simptomatice sau a edemului malign cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 100%. Deoarece până la luarea deciziei de administrare a tPA, sunt cunoscute doar valorile permeabilității BHE și vârsta, ultimele două sunt semnificative clinic. Obiectivul final al utilizării clinice a imagisticii permeabilității BHE pentru a prezice și preveni complicațiile este extinderea ferestrei terapeutice și creșterea ratei de administrare a tPA. Extinderea individualizată a ferestrei terapeutice pentru administrarea tPA necesită identificarea pacienților cu beneficiu potențial mare al terapiei de reperfuzie din cauza volumului mare a penumbrei și cu risc potențial mic al terapiei de reperfuzie pentru TH simptomatică [84]. Cu toate acestea, cel mai bun prag al permeabilității BHE pentru a prezice TH la PTC nu a fost încă stabilit și sunt necesare studii suplimentare [84, 150].

TH apare adesea în substanța cenușie, în special în cortexul cerebral, din cauza circulației colaterale abundente, care are tendința de a agrava dereglarea de reperfuzie. Infarctul în substanța cenușie, determinat adesea de ocluzia unei artere mari în zona „ultimului câmp”, conduce la edem masiv, provocând dereglări ischemice prin comprimarea vaselor sangvine adiacente. Probabilitatea de TH este de aproximativ 95% dacă volumul edemului depășește 10 cm<sup>3</sup>. Dimpotrivă, majoritatea cazurilor de infarct în substanța albă sunt infarcte subcorticale mici și sunt cauzate de ocluzia vasculară terminală [186].

Volumul nucleului de infarct a fost identificat ca un marker al TH. TH este cel mai probabil să se dezvolte în zonele din interiorul infarctului care au valori de permeabilitate mai mici. Reperfuzia nucleului de infarct este un cofactor important în patogeneza hemoragiei, iar HP este foarte puțin probabil să apară în absența reperfuziei [167].

Dacă se iau în considerare toate estimările de efect, inclusiv asociațiile nesemnificative, se confirmă existența diverselor mecanisme pentru dezvoltarea diferitor tipuri de hemoragii. Dezvoltarea hemoragiei *per se* (IH și HP) este mai mult probabilă la pacienții cu FR pentru infarcte mari (scor mai mic a rețelei de colaterale și scor NIHSS mai mare). Hemoragii mai mari, susceptibile de a fi simptomatice (HP și HIC simptomatică), se dezvoltă mai probabil în prezența unui FR suplimentar: HTA, afectarea hemostazei (administrarea medicamentelor antiplachetare, terapia anticoagulantă), fibrilația atrială sau AVC anterior [42, 100].

Cu toate acestea, lipsesc instrumentele de predicție exactă a TH la pacienții AVCIA care nu sunt eligibili pentru TIV cu tPA. Un studiu recent, publicat de către Kalinin M.N. și coautorii și

realizat pe 783 de pacienți consecutivi cu AVCIA pe teritoriul ACM, a evaluat indicele TH, compus din 4 elemente: scorul ASPECTS, scala NIHSS, semnul de hiperdensitate a ACM și fibrilația atrială pe electrocardiogramă la internare. Studiul a constatat că acest indice este un instrument simplu, dar sigur, pentru prezicerea TH în două săptămâni de la debutul AVC, indiferent de administrarea TIV cu tPA [92].

Așadar, ischemia sau reperfuzia induc dereglări în permeabilitatea BHE și pot conduce la apariția TH cu rezultat clinic slab, independent de terapia trombolitică. TH simptomatică și edemul malign sunt complicații severe ale AVCIA și apar mult mai frecvent la pacienții tratați cu tPA. Analiza permeabilității BHE prin PTC este un instrument eficient de predicție a TH în AVCIA.

**Rezultat clinic.** Studiile anterioare sugerează că TH nu are un efect sever negativ asupra rezultatului clinic în majoritatea cazurilor. Dimpotrivă, TH de la ușoară până la moderată reprezintă un semn de succes a tratamentului și reperfuziei vasculare. Însă, prognosticul TH este dependent de tipul acestuia [105].

IH nu are efect asupra prognosticului sau este asociat pozitiv cu dereglări neurologice precoce și tardive, deoarece este considerat un marker al rezultatelor bune, posibil pentru că indică reperfuzia precoce către țesutul cerebral viabil [11, 100, 105, 186]. HP1 poate crește riscul dereglărilor neurologice precoce, dar nu agravează rezultatele pe termen lung. Doar HP2 este un predictor semnificativ al dereglărilor neurologice precoce și tardive, care poate modifica evoluția clinică a AVCIA și crește mortalitatea [101, 105, 186]. Chiar și atunci când corect este administrat tPA, 2,9% dintre pacienții tratați au un risc major de deces în rezultatul hemoragiei [105].

Cu toate acestea, mai multe studii recente pun la îndoială natura „benignă” a IH și HIC asimptomatice – atât IH cât și HP sunt predictorii independenți ai rezultatului funcțional nefavorabil pe termen lung [1, 89, 135].

### **1.3. Condiționarea ischemică la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut**

AVC ischemic acut este o cauză majoră de deces și dizabilitate la nivel mondial cu prognostic clinic favorabil sărac. Țesutul cerebral, comparativ cu alte organe, este mult mai sensibil la ischemie, persistența căreia conduce în câteva minute la apoptoză neuronală în nucleul ischemic, provocând infarct ireversibil cu rezultate clinice și funcționale slabe. În plus, în lipsa reperfuziei adecvate, are loc apoptoza neuronilor din zona de penumbră cu extinderea nucleului de infarct. În timpul ischemiei în desfășurare și în faza de reperfuzie timpurie, moartea neuronală poate fi încetinită sau chiar prevenită prin intervenții de neuroprotecție: reducerea cererii

metabolice neuronale, creșterea fluxului sangvin colateral și prevenirea daunelor ischemice secundare, cauzate de substanțele neurotoxice provenite din neuronii apoptotici [187].

O nouă strategie în acest domeniu este condiționarea ischemică, descrisă pentru prima dată la începutul anilor '80 a secolului trecut ca tratament care activează protecția înnăscută a țesuturilor împotriva leziunii de ischemie/reperfuzie. Acest fenomen a fost obiectul unor cercetări intense în ultimele 3-4 decenii [33, 117, 144, 152].

**Definiție.** Condiționarea ischemică, cunoscută și sub denumirea de toleranță ischemică, este un fenomen neuroprotector robust, care presupune aplicarea repetată a unui episod scurt și tranzitoriu de ischemie neletală celular urmată de reperfuzie. Prin reglarea mecanismelor endogene de protecție, crește rezistența tisulară și neuroprotecția la nivel cerebral global. Astfel, în țesutul afectat se atenuează consecințele fiziopatologice și se reduce extinderea globală a leziunii ulterioare mai severe de ischemie și/sau de reperfuzie [34, 63, 64, 75, 143, 181].

Condiționarea ischemică nu reduce incidența AVC, dar atenuează leziunile cerebrale ischemice și de reperfuzie, îmbunătățește răspunsul fiziopatologic la aceste leziuni și rezultă în leziuni neuronale de gravitate mult mai mică cu reducerea semnificativă a dimensiunii nucleului de infarct, diminuarea edemului cerebral, deficite neurologice mai puțin severe și rezultate funcționale mai favorabile [33, 117, 152].

Majoritatea cercetărilor privind condiționarea ischemică s-au concentrat pe inimă, însă, mai multe studii au obținut rezultate promițătoare a condiționării ischemice pentru plămâni, rinichi, intestin, ficat, stomac, mușchii scheletului și creier. Cu toate acestea, potențialul terapeutic al condiționării ischemice este în mare parte neexplorat în bolile cerebro-vasculare [117].

**Clasificare.** În baza conceptului de condiționare ischemică, cercetările s-au concentrat asupra dezvoltării unor strategii de neuroprotecție non-farmacologică care pot fi administrate:

1. Până la dezvoltarea ischemiei – *pre-condiționare ischemică* (PCI).
2. În timpul evenimentului ischemic și până la reperfuzie sau *per-condiționare ischemică* (PeCI) – până la confirmarea diagnosticului final de AVCIA și tratamentul de reperfuzie.
3. După ischemie sau în timpul reperfuziei – *post-condiționare ischemică* (PoCI). PoCI este un proces după reperfuzia unui vas, în scop de stimulare a factorilor de protecție și limitare a leziunilor de reperfuzie (inflamația și apoptoza celulară tardivă) [34, 117, 152, 188].

Metodele de per-condiționare ischemică și post-condiționarea ischemică își au origine în precondiționarea ischemică – una dintre cele mai puternice metode de reducere a leziunilor cerebrale și cea mai larg estimată în studiile experimentale și clinice [63, 64, 117]. Toate 3 strategii de condiționare ischemică au un potențial terapeutic similar și pot declanșa mecanisme înnăscute de protecție a celulelor pentru leziunile cerebrale după AVCIA [152].

Condiționarea ischemică poate fi indusă:

1. Local (proximal) – stimulul ischemic non-invaziv este aplicat direct la organul sau țesutul țintă care va fi expus ulterior la ischemie mai severă. Însă, metoda este invazivă și necesită o examinare directă a țesuturilor, este aplicată în studii experimentale pe animale și nu este fezabilă în practica clinică [117].
2. La distanță (distal) – stimulul ischemic non-invaziv este aplicat pe un organ sau țesut îndepărtat (de exemplu, membrele superioare sau inferioare), care apoi conferă protecție de ischemie mai multor sisteme de organe, inclusiv creierului. Metoda oferă o aplicație clinică mult mai atractivă [117, 188].

La pacienții cu AVCIA, perioadele scurte de ischemie locală proximală se realizează prin ocluzia arterei carotide, de ischemie locală distală – prin ocluzia arterei brahiale superioare și de ischemie la distanță – prin ocluzia unei artere la nivelul membrului superior sau membrului inferior. Condiționarea ischemică la distanță, metodă simplă, fiabilă și non-invazivă, a crescut posibilitatea implementării acesteia în mediul clinic. Marea majoritate a studiilor clinice analizate sunt consacrate condiționării ischemice la distanță [117].

Studiile experimentale pe animale au definit bine și au confirmat eficiența neuroprotecției prin condiționare ischemică (PCI, PeCI și PoCI) după AVCIA focal sau global. Deși, există puține date care să sprijine existența condiționării ischemice în AVC uman, studiile clinice realizate pe oameni au confirmat eficiența condiționării ischemice în AVCIA [34]. Ambele tipuri de studii au constatat reducerea semnificativă a dimensiunii nucleului de infarct, a edemului cerebral și a disfuncției neurologice [33, 117, 152], prevenirea apoptozei neuronale și AVC recurent, păstrarea integrității BHE, creșterea ratei de recuperare la pacienții cu stenoză arterială intracraniană [34, 95, 155, 181].

PCI a fost demonstrată in vivo în 1990. Deși, studiile experimentale și clinice privind efectul neuroprotector al PCI la distanță sunt destul de limitate, metoda a arătat rezultate cel puțin promițătoare ca adjuvant la tratamentul trombolitic în AVCIA și a redus riscul de infarct cerebral [9].

PeCI și PoCI la distanță sunt terapii pe termen lung, mai relevante și mai preferate din punct de vedere clinic pentru tratamentul AVCIA, deoarece sunt aplicate în timpul sau după episodul de ischemie. Mai multe studii umane sunt consecvente cu concluziile studiilor efectuate la animale. A fost constatat efectul neuroprotector cu acțiune imediată și cu risc redus de infarct a tratamentului cu PeCI la distanță. PoCI la distanță, de asemenea, protejează creierul de ischemia focală și leziunea de reperfuzie cu reducere semnificativă a dimensiunii infarctului, edemului cerebral și deficitelor neurologice. În plus, a fost relevat beneficiul terapiei combinate (PeCI și PoCI) cu efecte aditive, care reduce semnificativ volumul leziunilor cerebrale și gradul deficitelor



neurologice cu îmbunătățirea semnificativă a rezultatului funcțional după AVCIA pe modele de animale [33, 152].

PoCI la distanță, inițiată după ischemie și înainte de reperfuzie în studii preclinice (pe modele de șobolani), reduce semnificativ leziunile BHE, atenuază leziunile ischemice și exercită efecte de protecție cerebrală după AVCIA, conducând în cele din urmă la toleranță la ischemia cerebrală. Rezultatele studiilor au relevat reducere semnificativă a dimensiunii infarctului cerebral, edemului cerebral și permeabilității BHE, îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor funcționale neurologice, comparativ cu grupul de control [34, 108]. La oameni, PoCI la distanță este eficientă în reducerea leziunilor de ischemie cerebrală globală și focală. Cu toate acestea, publicațiile în literatura de specialitate sunt limitate și obținerea unor concluzii rămâne controversată [187].

O revistă sistematică a literaturii și meta-analiză, care a inclus 13 studii randomizate controlate cu un total de 794 de participanți, a sugerat că PoCI la distanță poate oferi protecție cerebrală pentru pacienții cu AVC care suferă sau sunt la risc pentru leziuni de ischemie/reperfuzie cerebrală. Comparativ cu controalele, PoCI la distanță (stimul ischemic de 5 minute) a redus semnificativ recurența AVC sau atacului ischemic tranzitoriu ( $p < 0,00001$ ), scorul NIHSS ( $p < 0,00001$ ), scorul scalei Rankin modificată (mRS) ( $p = 0,003$ ) și proteina C reactivă de înaltă sensibilitate ( $p < 0,00001$ ). Nu au fost constatate efecte secundare la folosirea manșetei pentru tratamentul ischemic al AVC [187].

**Mecanism de acțiune.** Deși căile cardioprotectoare ale condiționării ischemice, inclusiv a condiționării ischemice la distanță, sunt mai mult studiate, există dovezi ale beneficiilor condiționării ischemice în plămâni, rinichi și țesutul hepatic, iar studiile mai recente s-au concentrat pe condiționarea ischemică neuronală [9, 75].

Mecanismele celulare, moleculare și sistemice, care stau la baza efectelor benefice ale condiționării ischemice sunt complexe, nu au fost pe deplin elucidate, rămân în mare parte necunoscute și reprezintă încă o problemă de dezbatere, iar cele mai multe dovezi au fost furnizate de studiile privind PCI și PoCI cardiacă [9, 33, 34, 44, 152, 188].

Investigațiile anterioare privind mecanismele neuroprotectoare ale condiționării ischemice au fost axate pe modificările căilor de anti-excitotoxicitate, anti-apoptotice și anti-inflamatoare. Mecanismele de bază includ două ferestre de protecție: faza precoce – condiționare clasică/rapidă (acțiune imediată după un stimul prin afectarea permeabilității canalului ionic și modificarea post-translațională a proteinelor critice, care dispare după 2-3 ore) și faza tardivă – efecte pe termen mediu și lung (zile sau săptămâni de acțiune după un stimul prin reglarea genelor și sinteza *de novo* a proteinelor cu maximumul de protecție la 1-3 zile). Efectele pe termen ultra-lung a condiționării ischemice (săptămâni/ani) ar putea afecta leziunile cerebrale prin schimbări

structurale în creier. Expunerea la hipoperfuzie cronică și hipoxie cronică poate crește densitatea vasculară cerebrală, efecte constatate peste 4 săptămâni [9, 95, 152, 188].

Semnalele de protecție sunt transmise de la organul condiționat la creier prin trei căi: umoral, neuronal și imunologic. Substanțe sau factori umorali, generați la locul condiționat, pot circula către creier prin sânge după reperfuzia la locul condiționat și pot exercita efecte neuroprotectoare pe căile de semnalizare. O cale neuronală la locul condiționat poate fi stimulată prin producerea locală de factori umorali endogeni (adenozina, bradichinina sau alte neuropeptide), care stimulează reflexul nervos, inducând astfel neuroprotecția. Condiționarea ischemică poate deriva efectele sale de protecție prin modularea expresiei genice și a citochinelor în cadrul sistemului imunitar, care apoi activează celulele imune și modifică răspunsurile inflamatorii prin factori umorali endogeni [9, 152, 188].

În ultimii ani, diverse studii experimentale pe modele animale au indicat că mecanismele moleculare care stau la baza efectelor neuroprotectoare ale condiționării ischemice pot implica reducerea daunelor oxidative (generarea radicalilor liberi), inhibiția invaziei agenților inflamatori și blocarea secreției suplimentare de citochine și chemochine proinflamatorii, inhibiția supraîncărcării intracelulare cu calciu, eliberarea substanțelor active endogene, modificări ale funcției canalelor ionice din membrană (care prezintă una din părțile esențiale în cascada ischemică), reducerea deteriorării ADN-ului și activarea proteinchinazelor. Aceste efecte stimulează mecanisme de apărare intrinseci, care conduc la adaptare și stare de toleranță hipoxică/ischemică, protejează de leziunile de ischemie/reperfuzie cerebrală focală prin inducerea proceselor antiinflamatorii și suprimarea genelor proinflamatorii (inhibarea inflamației cerebrale) cu atenuarea/prevenirea apoptozei celulare neuronale, scade volumul nucleului de infarct și edemul cerebral, promovează neurogeneza și angiogeneza, crește integritatea BHE, îmbunătățește fluxul cerebral sangvin, funcția neurologică și funcția cognitivă. Rezultatul este o toleranță crescută a creierului la ischemie cu neuroprotecție și prevenirea leziunilor cerebrale la pacienții cu risc de AVC. Protecția tardivă ulterioară este explicată cel mai bine prin remodelarea genetică [34, 117, 144].

Mai mult, este confirmat prin studii *in vivo* și *in vitro* că autofagia (în unele studii inhibarea activării și maturării, iar în alte studii activarea) este implicată în efectul neuroprotector al PCI, PeCI și PoCI la distanță: reduce leziunile de ischemie/reperfuzie și îmbunătățește supraviețuirea neuronală [33, 34].

**Rezultat clinic.** Condiționarea ischemică la distanță este o strategie de tratament simplă, fezabilă, sigură, bine tolerată, minim invazivă, controlabilă, cu semnificație clinică și eficientă din punct de vedere a costurilor. Studiile clinice care au testat siguranța și fezabilitatea condiționării

ischemice la distanță nu au constatat indici de leziune neurovasculară. Unicul dezavantaj a fost durerea temporară creată de ciclurile inflație-deflație a manșetei [9].

Efectul benefic neuroprotector al condiționării ischemice este confirmat și la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii până la AVCIA. În pofida dimensiunii și severității similare a hipoperfuziei, leziunile de difuzie inițiale tindeau să fie mai mici, volumele finale de infarct s-au redus semnificativ și rezultatele clinice erau mai favorabile la pacienții cu AVCIA și antecedente de atacuri ischemice tranzitorii în același teritoriu vascular. Simptomele AVC și dizabilitatea funcțională au fost semnificativ mai puțin severe la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii în antecedente în stadiul acut (până la 12 ore de la debutul afecțiunii), precum și la externare. Astfel, hipoperfuzia cronică poate acționa ca un stimul pentru precondiționare protejând împotriva unui AVC ulterior și pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii anterioare pot fi deja într-o stare de precondiționare [95].

Modelul ideal de precondiționare ischemică ar fi stenoza avansată a arterei carotide cu sau fără atacuri ischemice tranzitorii în anamneză la pacienții cu AVCIA [181].

A fost estimat că aproximativ 1,9 milioane de neuroni se pierd în fiecare minut în urma ocluziei unei artere cerebrale majore, dacă nu este administrat tratament de reperfuzie în timp util [93]. Efectul protector relativ al PCI a fost de 1,8 ori conform datelor fiziologice, ceea ce reprezintă o creștere proporțională de 1,8 ori a numărului de axoni funcționali care au supraviețuit provocării ischemice. Fiziopatologia leziunii substanței albe ischemice a fost studiată pe larg, dar multe întrebări despre această cascadă distructivă rămân deschise. O problemă confirmată este faptul că leziunea ischemică a substanței albe are caracteristici unice care o disting de fiziopatologia ischemică a substanței cenușii, iar capacitatea de recuperare dintr-o leziune ischemică standardizată este mai mare pentru substanța albă decât pentru substanța cenușie. Prin urmare, substanța albă, comparativ cu substanța cenușie, oferă mai multe oportunități pentru intervenții terapeutice după o leziune ischemică [75].

## **2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU**

### **2.1. Caracteristica generală a cercetării**

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării ne-am propus să efectuăm un studiu experimental clinic prospectiv non-randomizat de testare a acurateții metodelor clinico-radiologice, care include analiza metodelor de diagnostic urgent (neurologice, tomografie computerizată non-contrast, perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată) și prognozarea evoluției patologiei la pacienți cu AVC ischemic acut.

A fost efectuat studiul experimental (prospectiv) pentru că studiile experimentale oferă date mai exacte, reieșind din metodologia prestabilită, care nu se modifică în timp la preferința cercetătorului. Metodologia studiului corespunde tipului de "acuratețe a testului diagnostic" (*diagnostic test accuracy*), este non-randomizat și reprezintă cel mai larg utilizat tip de trialuri în radiologia mondială. În "*diagnostic test accuracy*" nu este inclusă randomizarea cu utilizarea diferitor teste (de exemplu, unii pacienți sunt alocați în lotul care efectuează perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată, alții – în lotul care efectuează perfuzie cerebrală prin imagistica prin rezonanță magnetică) pentru că diferite teste imagistice nu sunt egale și nici comparabile. Mult mai veritabile sunt rezultatele studiilor în care testul experimental este efectuat pentru întregul lot de participanți și eficiența metodei este comparată cu datele de control (de exemplu, examenul histologic, constatările intraoperatorii sau ca în lucrarea prezentă – scanarea de control în dinamică).

Am estimat prospectiv comparativ indicatorii principali și am determinat spectrul de factori imagistici prin tomografie computerizată, susceptibili pentru prognozarea precoce a transformării hemoragice (TH) a nucleului de infarct cerebral. Am analizat parametrii perfuzionali în corelare cu TH și comparabil la pacienții cu și fără stenoză carotidiană severă (stenoza ACI  $\geq 70\%$ ), considerată un mecanism posibil de preconditionare ischemică (PCI) cerebrală.

Calcularea volumului eșantionului reprezentativ a fost efectuată în baza formulei pentru studiile clinice controlate:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * P * (1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

$P_0$  – conform datelor din literatura de specialitate, TH apare la pacienții cu AVCIA cu o rată medie de 40% ( $P_0=0,4$ ) [85, 105];

$P_1$  – presupunem, că în lotul de cercetare TH a AVCIA va fi determinată în 20% de cazuri ( $P_1=0,2$ );

$P = (P_0 + P_1)/2=0,3$ ;

$Z_{\alpha}$  – valoare tabelară, când  $\alpha$  (pragul de semnificație) este de 5%, coeficientul  $Z_{\alpha}=1,96$ ;

$Z_{\beta}$  – valoare tabelară, când  $\beta$  (puterea statistică a comparației) este de 80%, coeficientul  $Z_{\beta}=0,84$ ;

$f$  – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat  $q=1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Aplicând formula cu datele expuse anterior am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 * (1,96 + 0,84)^2 * 0,3 * 0,7}{(0,4 - 0,2)^2} = 91$$

Astfel, eșantionul reprezentativ, pentru o eroare admisă de 5%, trebuie să includă nu mai puțin de 91 de pacienți cu AVCIA. În studiu au fost incluși 100 cazuri de pacienți succesivi.

Categoria de subiecți implicați în cercetare a inclus pacienți adulți (limita inferioară de vârstă – 18 ani, limita superioară de vârstă nu este specificată) cu suspiciune de AVCIA, internați consecutiv în IMSP INN „Diomid Gherman”, pentru care au fost utilizate metode neurologice, imagistice de diagnostic – TC și USG.

Datele au fost colectate de autoare, extrase din sistemul informațional spitalicesc al IMSP INN „Diomid Gherman”, codificate și procesate statistic. La internarea pacienților cu suspiciuni de AVCIA, autoarea era anunțată și se implica în procesul medical. Studiul a fost realizat în decurs de 4 ani (2016-2020). Designul cercetării este prezentat prin diagrama CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (figura 1).

Pentru o acuratețe mai bună a cercetării, am luat în considerare o serie de criterii de includere și criterii de excludere, studiul fiind astfel mai bine delimitat și centrat pe un anumit grup reprezentativ.

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacienți adulți în vârstă de 18 ani sau mai mult cu suspiecții pentru AVCIA.
2. Timp de debut al simptomelor AVCIA până la 24 de ore (AVCIA cu debut cunoscut, AVCIA *wake-up* și AVCIA cu debut necunoscut - care au fost văzuți fără patologii <24 de ore până la apariția manifestărilor clinice).
3. Pacienți pentru care a fost colectată informația primară și au fost efectuate investigațiile de control.
4. Consimțământ informat acordat de pacient sau reprezentantul legal al acestuia pentru participarea în studiu.

Criteriile de excludere din studiu:

1. Pacienți cu vârsta sub 18 ani.
2. Pacienți cu timpul de debut clinic al AVCIA peste 24 de ore.

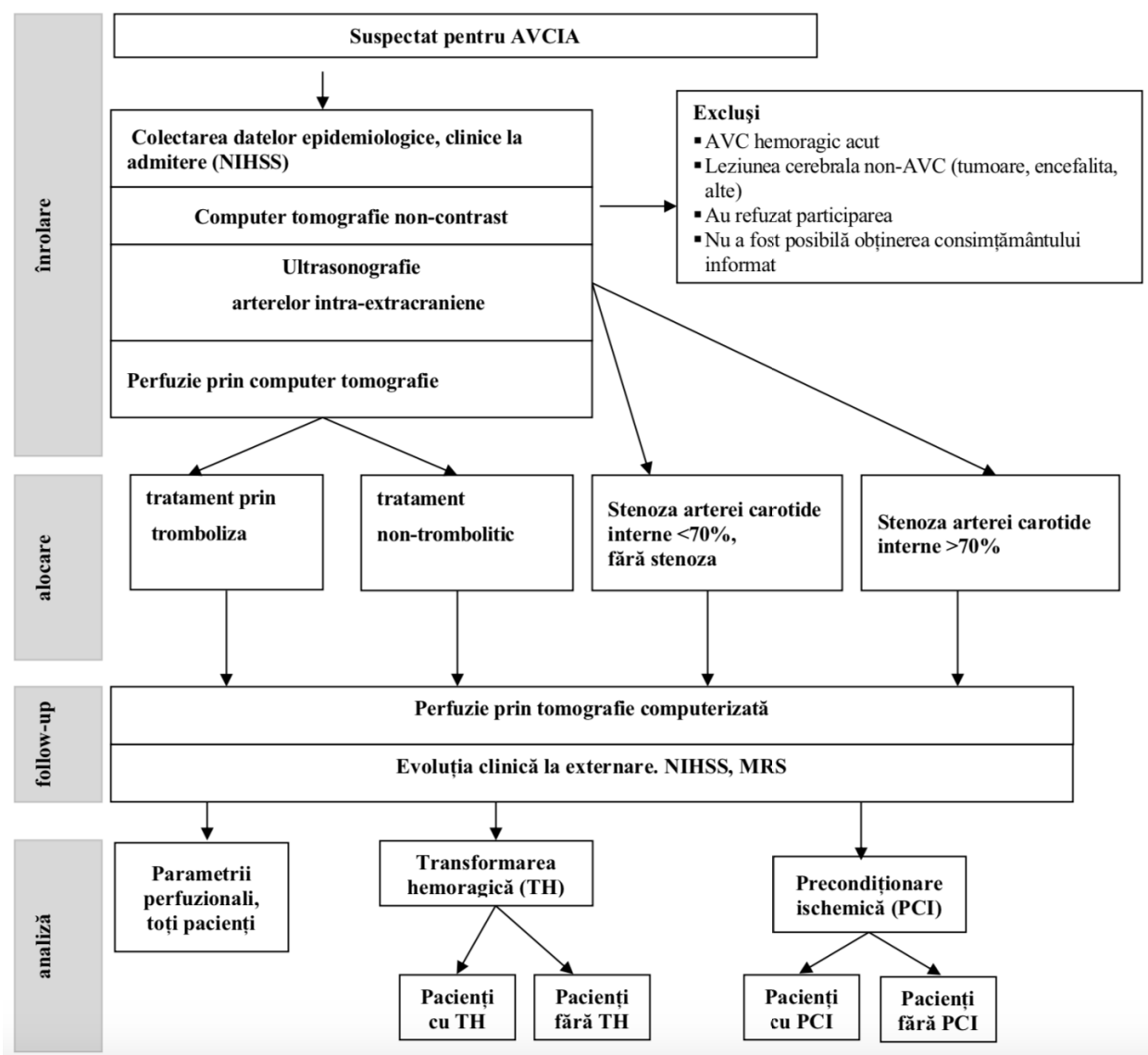


Figura 1. Designul studiului. Diagrama CONSORT a fluxului de pacienți.

3. Femei gravide și femei care alăptează.
4. Refuz de participare în studiu.
5. Imposibilitatea obținerii consimțământului informat pentru participarea în studiu.
6. Pacienții cu date incomplete, care nu au realizat integral investigațiile conform protocolului de studiu.
7. Pacienții cu AVC hemoragic acut, tumori cerebrale, tromboză venoasă a sinusurilor cerebrale, paralizie postictală, patologii toxico-metabolice care mimează AVC.

Debutul AVCIA la trezire (*wake-up*) a fost estimat ca punctul mediu a duratei de somn (timpul între ora la care a mers la culcare și ora de trezire cu simptome) [118].

După confirmarea eligibilității și obținerea consimțământului informat, până la inițierea investigației, pacienții incluși în studiu sau reprezentantul legal au fost pe deplin informați despre scopul studiului, cerințele clinice, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat (anexa 6), aprobate la ședința Comitetului de Etică a Cercetării nr. 55 din 03.06.2016).

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetului de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 55 din 03.06.2016).

În studiu au fost incluși 100 de pacienți cu AVCIA: 54 (54,0%) de bărbați și 46 (46,0%) de femei cu vârsta medie de 67,05±1,09 ani (de la 21 de ani până la 91 de ani).

## 2.2. Metode de investigație

Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați în conformitate cu Protocolul clinic național „AVC ischemic” și cel instituțional, elaborat în baza lui, care a inclus următoarele metode de cercetare: epidemiologic analitic, istoric, clinic, anamnetic, examinări complementare, de laborator și instrumentale. Studiul a inclus metodele înregistrate, acoperite de Compania Națională de Asigurări în Medicină, disponibile pe teritoriul Republicii Moldova și în IMSP INN „Dionid Gherman”, unde a fost realizat studiul.

**Examenul clinic** a inclus înregistrarea variabilelor demografice și clinice: vârsta, sexul, istoricul medical, patologiile concomitente, FR vasculari cunoscuți, etiologia AVC, manifestările clinice neurologice, inclusiv timpul de la debutul simptomelor, ora sosirii la spital, timpul de la debutul afecțiunii până la realizarea examenului imagistic, severitatea AVC (conform scalei NIHSS, anexa 2), evaluarea rezultatului funcțional la externare (conform scalei mRS, anexa 3). Examinările complementare instrumentale și de laborator, tratamentul și monitorizarea ulterioară au respectat exigențele protocolului sus-numit.

Răspunsul neurologic favorabil după tratamentul de reperfuzie a fost definit ca o îmbunătățire a scorului NIHSS cu 8 puncte sau mai mult de la internare până la externare. Scorul mRS la externare era considerat favorabil (0-2) sau nefavorabil (3-6). Decesul a fost cuantificat pentru mRS=6 [102].

Metodele instrumentale au inclus metode imagistice:

**1. Examenul prin tomografie computerizată (TC).** Metoda imagistică multimodală prin TC a inclus TC non-contrast (TCNC) și perfuzie cerebrală prin TC:

**1.1. Tomografia computerizată non-contrast**, efectuată la internare în primele 24 de ore de la debutul simptomelor, a înregistrat [3, 52, 76, 98, 169, 174]:

• **atrofia corticală globală (scala Pasquier sau atrofia corticală globală - ACG, 2009):**

- grad 0: fără atrofie corticală
- grad 1: atrofie ușoară: lărgirea sulcurilor (fisurilor)
- grad 2: atrofie moderată: pierderea volumului girusurilor
- grad 3: atrofie severă (stadiu terminal): atrofie de tip „lamă de cuțit“;

- **atrofia parietală (scorul Koedam, 2011)** se calculează în plan sagital (lărgirea șanțului cingular posterior și șanțului parieto-occipital, atrofia precuneusului pe stânga și pe dreapta), în plan coronal (lărgirea șanțurilor cingulari posterior și parietali) și în plan axial (lărgirea șanțului cingular posterior și dilatarea șanțului în lobii parietali):
  - grad 0: fisura coroidă închisă, lipsa atrofiei girusurilor
  - grad 1: lărgire ușoară a fisurii coroide și atrofie ușoară a girusurilor
  - grad 2: lărgire substanțială a fisurii coroide și atrofie substanțială a girusurilor
  - grad 3: lărgire severă a fisurii coroide, atrofia girusurilor de tip „lamă de cuțit“;
- **atrofia hipocampului – atrofia lobului medial temporal (scorul atrofiei lobului temporal medial - MTA sau Scheltens, 2008):**
  - grad 0: aspect normal, fără atrofie, fără lichid cefalorahidian în jurul hipocampului
  - grad 1: lărgire ușoară a fisurii coroide fără pierdere evidentă a volumului girusurilor
  - grad 2: lărgire moderată a fisurii coroide, lărgire incipientă a cornului temporal al ventriculului lateral cu pierdere incipientă a înălțimii hipocampului
  - grad 3: lărgire substanțială a fisurii coroide, lărgire moderată a cornului temporal al ventriculului lateral, diminuare moderată a înălțimii hipocampului
  - grad 4: lărgire substanțială a fisurii coroide, lărgire accentuată a cornului temporal al ventriculului lateral, diminuare severă a înălțimii hipocampului, pierderea vizualizării structurii interne hipocampale [98];
- **evaluarea substanței albe profunde (scala Fazekas, 1987)** (anexa 10) [154].
  - grad 0: lipsa sau leziuni hipodense subcorticale punctiforme (<1 focar / 10 ani de vârstă)
  - grad 1: incluziuni hipodense subcorticale punctiforme multiple non-confluente (>1 focar / 10 ani de vârstă)
  - grad 2: focare hipodense subcorticale cu confluență incipientă
  - grad 3: arii hipodense confluențe extinse.
- **prezența, tipul (ocluzivă, ex-vacuo, normotensivă) și severitatea hidrocefaliei: indicele Evans** reprezintă raportul dintre distanța maximă între coarnele frontale ale ventriculelor laterale și distanța maximă între marginile interne ale craniului (norma – până la 0,3) [25];
- **infarcte cerebrale suportate în antecedente** (dimensiunea – lacunare și/sau non-lacunare, localizarea, bazinul vascular afectat);
- **semne precoce ale ischemiei cerebrale:** localizarea, scorul ASPECTS în bazinul ACM, scorul de afectare cerebrală în bazinele cerebrale vasculare propuse de autor („*whole brain arterial zones*”), artera cerebrală hiperdensă (figura A5.2);



- **vizualizarea la internare cu TH precoce a leziunii ischemice cerebrale (clasificarea ECASS II) [104];**
- **determinarea edemului cerebral, deplasării structurilor medii cerebrale, angajării trunchiului cerebral [52, 76, 98, 174].**

**Scorul ASPECTS (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score).** Se utilizează imaginile TC non-contrast. Se urmăresc toate secțiunile axiale și se ia în considerare orice semn precoce de ischemie cerebrală (anexa 5) [13, 68, 133].

*Hipoatenuarea parenchimotoasă* este definită ca o regiune cu densitate scăzută (măsurată în unități Hounsfield), comparativ cu densitatea structurilor similare din emisfera controlaterală (de exemplu, pierderea vizualizării ganglionilor bazali sau ștergerea diferenței între cortex și substanța albă subcorticală, ștergerea conturului insulei) [13, 133].

**Metoda de apreciere a suprafeței zonelor afectate.** Suprafața cerebrală afectată a fost apreciată vizual: 10 zone din regiunea ASPECTS anterior (ACM – bazinul arterei cerebrale medii) sau posterior (VB – bazinul vertebro-bazilar) sunt considerate egale cu 100% (100) din bazinul arterial, fiecare zonă ASPECTS = 10% (10). Dacă este afectată o zonă întreagă ASPECTS, este considerat că 10% din bazinul vascularizării este afectat, comparativ cu leziunea constituită în investigația de control: zone adevărat- și fals- negative/pozitive. Dacă o regiune este afectată parțial, procentul afectării tuturor zonelor dintr-un bazin de afectare sunt sumate. De exemplu: M1=0, M2=0, M3=0, I=5, C=10, L=5, IC=3, M4=3, M5=10, M6=0, înseamnă că este afectată o treime de capsula internă (IC=3) și zona M4, o jumătate de insulă (I=5) și nucleul lenticular (L=5), total nucleul caudat (C=10) și zona M5 (M=10), nu sunt afectate zonele M1, M2, M3 și M6, suprafața sumară de afectare a bazinului ACM este egală cu  $0+0+0+5+10+5+3+3+10+0=36$  de zone (36%) din 100%.

Metoda „*whole brain*” elaborată de autor. Propunem aprecierea leziunii cerebrale nu numai într-un singur bazin de vascularizare dar să includem toată suprafața parenchimului cerebral infra- și supratentorial prin includerea tuturor bazinelor de vascularizare cerebrală: ACM (10 zone ASPECTS clasic) + bazinul vertebro-bazilar (10 zone ”posterior circulation ASPECTS” - pcASPECTS) include creierul infratentorial bilateral + bazinul ACA (1 zonă într-o emisferă). Autoarea a elaborat și validat analitic această metodă (figura 2). Această metodologie și reprezentare schematică a fost aprobată de Departamentul de Radiologie Universității – protocol nr. 9 din 4.11.2021, Certificat de inovator – nr. 16/11.21/03 din 4.11.2021, Acte de implementare – nr. 01-08/408 din 12.10.2021 Institutul de Neurologie și Neurochirurgie și Nr 1000-21 din 13.10.2021 Medpark, Certificat AGEPI de Drept de Autor – Nr. 1874 – Seria O / Nr 7096.

Prin urmare, scorul pentru creierul întreg „*whole brain arteries*” acoperă regiunea amplă de vascularizare arterială cerebrală, 32 de zone în total bilateral, ce oferă informație exhaustivă despre

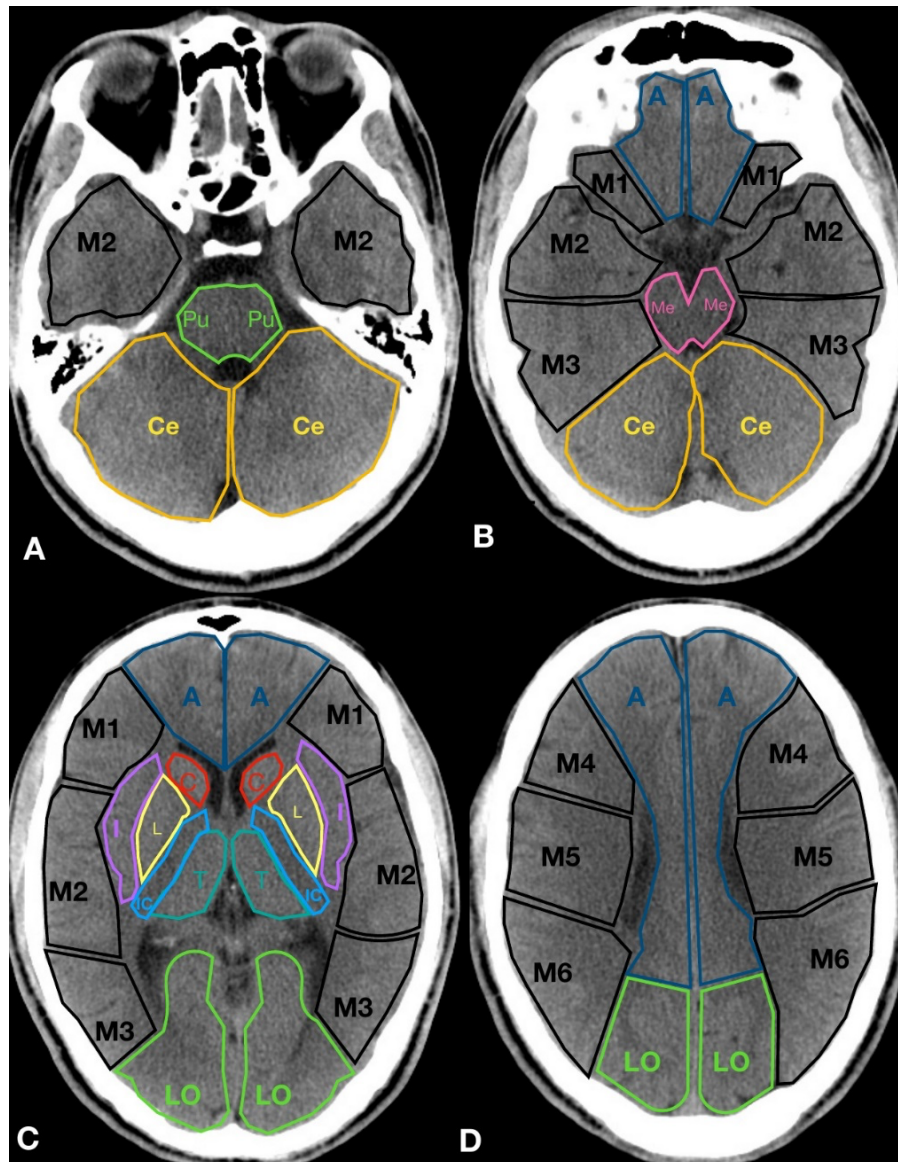


Figura 2. „Whole brain” – scorul ASPECTS pentru creierul întreg.

Notă. A, B – tomografie computerizată non-contrast la nivelul bazei craniene, zonele vascularizației arteriale: Ce – emisferile cerebelare, Pu – puntea lui Varolio, Me – mezencefal, A – zona ACA, M1/M2/M3 – sectoare ale ACM; C – secțiunea supratentorială la nivelul ganglionilor bazali: C – nucleul caudat, L – nucleul lenticular, I – insula, IC – capsula internă, T – talamus, LO – lobul occipital, A – zona ACA, M1/M2/M3 – sectoare ale ACM; D - secțiunea supratentorială la nivelul supragenual supraventricular: LO – lobul occipital, M4/M5/M6 – sectoare ale ACM, A – zona ACA. Sistemul vertebro-bazilar (Pu, Ce, Me, LO, T), ACM (M1, M2, M3, M4, M5, M6, I, L, C, IC), ACA (A).  
 ASPECTS - Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score. ACA – artera cerebrală anterioară. ACM - artera cerebrală medie

volumul real de afectare a circulației sangvine. Pe parcursul studiului nostru și din experiența practică, am evidențiat că leziunea ischemică foarte des este mult mai complexă, decât o arie vasculară: dereglările circulației sangvine se extind în ariile adiacente leziunii de bază, sunt afectate ariile ”cumpăna apelor” între diferite regiuni arteriale (”watershed zones”), pot fi afectate regiunile chiar și din emisfera controlaterală leziunii (de exemplu, în variațiile anatomice ale

cercului Willis hipoperfuzia se extinde în lobul frontal controlateral în cazul când ambele ACA se alimentează dintr-o carotidă din cauza aplaziei segmentului arterial A1 controlateral).

Pentru scorul „*whole brain*” (creier întreg) au fost considerate deodată toate bazinele de vascularizare cerebrală: artera cerebrală medie (într-o emisferă = 10 puncte ASPECTS = 100%), artera cerebrală anterioară (într-o emisferă = 1 punct = 1 zonă vasculară = 10% din suprafața cerebrală), bazinul vertebro-bazilar (creierul integral infratentorial = 10 puncte = 100%, partea stângă sau dreapta = 5 puncte = 50%). Prin urmare, jumătatea dreaptă sau stângă a creierului infratentorial+supratentorial = 16 zone de vascularizare, 160 zone de suprafață (figura 3).

**Transformarea hemoragică** a fost identificată și clasificată în conformitate cu studiul ECASS II [104]. Utilizând criteriile clinice și imagistice, TH a fost clasificată în 2 tipuri majore – IH și HP, care au fost divizate în subtipurile 1 și 2. IH1 este caracterizat de peteșii mici de-a lungul marginilor infarctului cerebral, IH2 se referă la mai multe peteșii confluențe în cadrul ariei infarctului cerebral, dar fără efect de volum. HP1 este definită de un hematom care ocupă  $\leq 30\%$  din zona de infarct cu efect de volum minim, HP2 se referă la un hematom dens și omogen care ocupă  $>30\%$  din zona de infarct cu efect de volum semnificativ sau orice leziune hemoragică în afara zonei de infarct cerebral [11, 100, 104, 105].

TH simptomatică a fost definită ca HP2 asociată cu o creștere de 4 puncte sau mai mult pe scala NIHSS sau care a condus la deces identificat drept cauza predominantă a dereglărilor clinice [48, 84, 100, 104, 110, 113].

TH simptomatică a fost definită ca HP2 asociată cu o creștere de 4 puncte sau mai mult pe scala NIHSS sau care a condus la deces identificat drept cauza predominantă a dereglărilor clinice [48, 84, 100, 104, 110, 113].

**Edemul focal** sau efectul de masă exercitat de țesutul cerebral sunt definite ca fiind orice îngustare focală a spațiului ocupat de lichidul cefalorahidian (spațiul subarahnoidian sau ventriculii cerebrali), determinată de compresia exercitată de structurile adiacente (de exemplu, ștergerea girațiilor sau compresia ventriculară) [13, 133]. **Edemul malign** a fost definit drept edem cerebral cu efect de volum fiind cauză predominantă a dereglărilor clinice (creșterea scorului NIHSS cu 4 puncte sau mai mult sau deces) [84].

**1.2. Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată (PTC)** reprezintă investigația dinamică a microcirculației sangvine cerebrale prin introducerea în bolus a agentului de contrast iodat (Iodixanol 320 mg/ml de Iod legat organic – 40 ml) și achiziția continuă a imaginilor tomografice [47, 57, 101, 133, 176]:

- doza de iradiere în timpul investigației Perfuzie prin Tomografie Computerizată – DLP (dose-length product) 388 mGy, doza sumară pentru 2 investigații – 776 mGy, ce este cu mult mai puțin decât recomandările FDA (Food and Drug Administration). Conform

		TCNC			PCT			PCT			PCT			PCT								
Regiunile vasculare		sechele AVC			semne precoce			ADPCT			penumbra			nucleul			Tmax			MTT		
ACA	ACA nu	an	ap	fn	fp	an	ap	fn	fp	an	ap	fn	fp	an	ap	fn	fp	an	ap	fn	fp	
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
	M1 nu	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
	M2 nu	7	0	3	0	7	1	2	0	7	1	2	0	7	2	1	0	5	3	0	2	
	M3 nu	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
	I nu	5	4	1	0	5	4	1	0	5	4	1	0	5	1	4	0	3	5	0	2	
	L nu	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
	C nu	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
	IC nu	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
	M4 nu	7	0	3	0	7	0	3	0	7	3	0	0	7	2	1	0	5	3	0	2	
	M5 nu	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	5	10	0	0	0	4	0	0	6	
	M6 nu	9	0	1	0	9	0	1	0	9	0	1	0	9	0	1	0	9	1	0	0	
sumar zone		88	4	8	0	88	5	7	0	83	9	3	5	88	5	7	0	76	12	0	12	
sumar %		100			100			100			100			100			100			100		
ASPECTS scorul sumar		9			8			5			7			5			5					
Tal nu		10			10			10			10			10			10			10		
Occ nu		10			10			10			10			10			10			10		
Mez nu		10			10			10			10			10			10			10		
Pu nu		10			10			10			10			10			10			10		
Cer nu		10			10			10			10			10			10			10		
Whole brain score		15			14			11			13			11			11					
nucleul		volum, ml			6,59			nucleul			9,98			206			17,47			195		
CBF<30%		penumbra			64,15			penumbra			11,29			233			19,31			215		
CBV<0.9		total			70,74			emis. afectata			5,03			104			9,36			104		
emisfera contralaterala								emisfera contralat			4,58			100			8,97			100		

Număr zonelor:  
 an – adevărat negative  
 ap – adevărat pozitive  
 fn – fals negative  
 fp – fals pozitive

PCT		PCT		PCT		PCT		PCT		PCT		CTNC c1	
an	ap	fn	fp	an	ap	fn	fp	an	ap	fn	fp	an	ap
10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
7	1	0	2	7	3	0	0	7	1	2	0	7	3
10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
5	2	3	0	4	5	0	1	3	5	0	2	5	5
10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
7	3	0	0	4	3	0	3	7	2	1	0	7	2
10	0	0	0	3	0	0	7	4	0	0	6	10	0
9	0	1	0	9	1	0	0	9	0	1	0	9	0
88	6	4	2	77	12	0	11	80	11	1	8	88	4
100		100		100		100		100		100		100	
7		5		5		7		7		7		/6	
10		10		10		10		10		10		0%	
10		10		10		10		10		10		0%	
10		10		10		10		10		10		0%	
10		10		10		10		10		10		0%	
10		10		10		10		10		10		0%	
13		11		11		13		13		13		/12	
ml/100g		%		ml/100g		%		sec		%		%	
0,61	39	3,01	21	20,91	142	0,43	123	0,21	27	0,01	30	leziunea c	
1,83	115	7,03	50	21,52	146	1,32	379	0,49	63	0,02	95	penumbra	
1,68	105	14,17	101	15,14	103	0,43	125	0,77	97	0,02	95	emisfera a	
1,65	100	14,08	100	14,72	100	0,35	100	0,79	100	0,02	100	emisfera i	

	Tmax	%	MTT	%	CBV	%	CBF	%	TTP	%	PS	%	MSI	%	PEI	%
leziunea constituita	14,77	321	23,74	299	1,62	83	3,5	19	26,04	182	1,73	380	0,22	24	0,01	35
penumbra persistenta	7,83	170	12,68	160	2,67	136	15,13	82	17,87	125	0,79	174	0,89	95	0,03	125
emisfera afectata	6,06	132	10,3	130	1,76	90	14,36	78	16,38	115	0,6	133	0,73	79	0,02	83
emisfera contralat	4,6	100	7,95	100	1,96	100	18,41	100	14,28	100	0,46	100	0,93	100	0,03	100

Figura 3. Exemple de tabele, completate pentru fiecare pacient.

Notă. Tabelul de sus – exemplu de calculare (cazul 1) a zonelor vizibile cu afectare ischemică cerebrală la internare în imagini ale tomografiei computerizate non-contrast, Perfuziei TC cu imagini timp-invariabile - angiografie dinamică derivată din Perfuzie TC, harta automată „Clasificarea țesuturilor” (nucleul și penumbra), hărțile perfuzionale. Tabelul de jos – tomografie noncontrast, Perfuzie TC de control în faza subacută cu calcularea zonelor leziunii ischemice constituite, penumbrei persistente sau hiperperfuziei. În leziunea constituită, penumbra persistentă/hiperperfuzia, emisfera afectată și emisfera controlaterală au fost înregistrați parametri perfuzionali absoluți și relativi.

recomandărilor FDA parametrii de scanare nu trebuie să depășească 80 kVp și 200 mAs. Protocolul nostru a inclus următorii parametri – tensiunea curentului razelor X=80 kV, intensitatea curentului – constantă 100 mA fără modularea dozei (anexa 7).

- 792 imagini primare perfuzionale (achiziție standard de la producător pentru echipamentul utilizat); programul de postprocesare, formarea și analiza cantitativă automată a hărților perfuzionale – *Perfusion 4D, General Electic, Advantage Workstation 4.7*;
- imagini angiografice timp-invariabile derivate din datele primare perfuzionale prin reconstrucția proiecției de intensitate maximă cu efectuarea majorării grosimii secțiunii până la 10-40 mm, suprapunerea secțiunilor consecutive și evidențierea pixelilor cu densitatea maximă (unități Hounsfield); oferă posibilitatea de a aprecia contrastarea lumenului arterial și venos în diferite faze ale ciclului cardiac și a circulației periferice, evaluarea detaliată a modificărilor patologice vasculare cerebrale: nivelul și lungimea ocluziei, intensitatea și întârzierea contrastării vaselor cerebrale, inclusiv și a ramificațiilor arteriale mai distale de ocluzie, gradul de dezvoltare a colateralelor;
- hărțile perfuzionale (CBV, CBF, MTT,  $T_{max}$ , TTP, PS, „*tissue classification*”), generate de programul de postprocesare a investigațiilor dinamice în tomografia computerizată *Perfusion 4D, General Electic, Advantage Workstation 4.7*:
  - CBV (*cerebral blood volume*, volum sangvin cerebral) este o măsură relativă a volumului sangvin de la nivelul capilarelor venoase și arteriale dintr-o regiune de parenchim cerebral; arată aria de ischemie constituită (ml sânge la 100 g de țesut cerebral, norma – 4-5 ml/100g);
  - CBF (*cerebral blood flow*, flux sangvin cerebral) se calculează prin raportul dintre volumul sangvin și timpul mediu de tranzit; arată aria de ischemie constituită și aria de penumbră (ml sânge la 100 g de țesut cerebral pe minut, norma – 50-60 ml/100g/min);
  - MTT (*mean transit time*, timpul mediu de tranzit) – timpul pe care o particulă dată (agent de contrast exogen sau endogen) îl petrece în circulația capilară cerebrală (secunde, norma – 4 secunde în substanța cenușie);
  - $T_{max}$  (*time for maximal concentration*, timpul de tranzit sangvin până la vârful funcției de răspuns la impuls) indică timpul necesar pentru ca agentul de contrast să atingă concentrația maximă în volumul cerebral de interes (secunde, norma <6);
  - TTP (*time to peak*, timp de încărcare maximă) – intervalul de timp dintre începerea intensificării tisulare și vârful curbei de densitate tisulară, care este calculat ca

intervalul de timp dintre ultima imagine de dinaintea intensificării și imaginea cu valoarea de intensitate maximă (secunde);

- PS (permeability *surface*, suprafață de permeabilitate a barierei hemato-encefalice) – permeabilitatea barierei hemato-encefalice (BHE) (ml sânge la 100 g de țesut pe minut, norma –  $\geq 7$  ml/100g/min [84]);
- MSI (*mean slope of increase*, panta medie a creșterii) este calculată ca valoarea medie a funcției pantei de contrastare, care este estimată din curba de densitate tisulară pentru fiecare voxel tisular;
- PEI (*positive enhance integral*, integrala de intensificare pozitivă) este calculată ca aria de sub curba de densitate tisulară în fiecare voxel tisular, împărțită la aria de sub curba corespunzătoare regiunii de interes a venei de referință.
- „*Tissue classification*” – clasificarea țesuturilor reprezintă harta complexă cantitativă, calculată pe baza mai multor parametri CBV, Tmax, MTT și BF și afișează regiunea de penumbră în albastru și aria nucleului în roșu, care sunt suprapuse pe imagini non-contrast în scară gri.

***Protocolul de scanare a perfuziei cerebrale prin tomografie computerizată și de postprocesare a datelor achiziționate*** este descris în anexa 7. PCT cerebrală a fost realizată în secția Radiologie și Imagistică Medicală a IMSP INN „Diomid Gherman” din Republica Moldova la tomograful cu scanare elicoidală cu detector de 64 rânduri – VCT select (*General Electric Healthcare, USA, 2009*) prin metoda de scanare dinamică multifazică în mod de cinema (*Cine Mode*) cu administrarea agentului de contrast, după scanarea nativă axială non-contrast și excluderea AVC hemoragic [47]. Postprocesarea datelor achiziționate a fost efectuată după transferarea imaginilor surse pe stația de lucru *Advantage Workstation 4.7* (*General Electric, Milwaukee, USA*) cu ajutorul *CT Perfusion 4D* – un pachet de software performant dedicat analizei imaginilor dinamice prin protocolul specific evaluării AVC – *Brain Stroke*. Corectitudinea selectării automatizate a arterei (segment arterial M1 al ACM controlaterale emisferei afectate) și a venei (*sinus venos dural transvers* sau *sinus venos confluens*) au fost verificate de neuroradiolog și modificate sau ajustate la necesitate [47, 96, 159]. Algoritmul *CT Perfusion* a efectuat caracterizarea și cuantificarea variațiilor intensității imaginii din seturile de imagini TC și a fost folosit pentru calcularea valorilor absolute și relative ale hărților multicolore funcționale [47]. Valorile absolute ale parametrilor PTC sunt valori ale unei anumite regiuni cerebrale, iar valorile relative – sunt valori ale unei regiuni a creierului împărțită la valorile regiunii normale controlaterale ale creierului. În contextul ischemiei cerebrale acute, parametrii relativi ai PTC sunt valori măsurate în emisfera patologică, exprimate ca procent din valorile măsurate în emisfera normală controlaterală. Regiunea de interes a fost selectată de programul perfuzional automat

pentru penumbră și nucleul ischemic, după aceasta conturul regiunii calculate de program a fost reflectat în emisfera sănătoasă controlaterală printr-o linie mediană centrală (funcția “*mirror ROP*”). Apoi sectorul din emisfera sănătoasă a fost stabilit ca referință (funcția “*set as reference*”) și valorile absolute considerate = 100%, după ce programul calculează valorile relative pentru nucleu, penumbră, întreaga emisferă afectată.

**Scorul pentru severitatea trombului (clot burden score Puetz)** reprezintă un sistem de scoruri pentru a defini întinderea trombului în circulația anterioară proximală [2, 65, 183, anexa 8]. Scorul pentru severitatea trombului  $\leq 5$  este asociat cu rezultate slabe și scorul pentru severitatea trombului  $> 5$  este asociat cu rezultate bune [65].

**Calitatea și localizarea fluxului colateral (scala Miteff)** a fost efectuată pe imagini neprelucrate ale PTC prin majorarea grosimii secțiunii până la 10-15 mm, obținând astfel pseudo-Angiografie [115, 130, 182, anexa 9], ce este validat în studii clinice de amploare și prezice fiabil rezultatul funcțional favorabil la 3 luni la pacienții cu AVC ischemic acut tratați prin TIV cu tPA [115, 182]. Colateralele au fost determinate conform unui sistem de gradare TC (scala Miteff), care a variat de la 1 până la 3:

1. Colaterale maximale – ramurile a.cerebri media, distal de ocluzie sunt reconstituite cu contrast. (figura 4 C).
2. Colaterale moderate – unele ramuri ale a.cerebri media în fisura Sylviană sunt contrastate (figura 4 B).
3. Colaterale de grad minimal – doar ramurile superficiale distale ale a.cerebri media sunt reconstituite cu contrast (figura 4 A) [115, 130, 182].

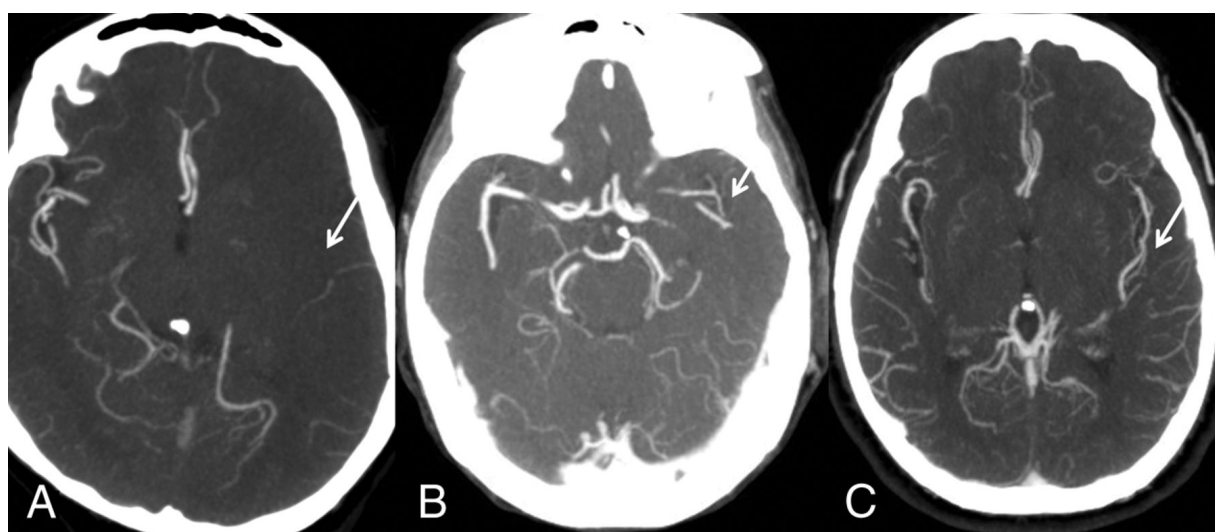


Figura 4. **Scala Miteff pentru aprecierea dezvoltării colateralelor.**

Notă. A –contrastarea minimală a ramurilor vasculare distale superficiale; B –ramurile vasculare moderat opacifiate în regiunea fisurii Sylviene; C –vasele cerebrale majore sunt opacifiate distal de ocluzie [182].

Permeabilitatea finală a vasului a fost evaluată la angiografia timp-invariabilă, derivată din Perfuzie TC de control, sau la Angio TC, dacă aceasta a fost efectuată, conform clasificării trombolizei în infarctul cerebral (TICI) a revascularizării și reperfuziei cerebrale după tromboliză:

1. Grad 0 – lipsa perfuziei
2. Grad 1 – perfuzie minimă
3. Grad 2 – perfuzie parțială: grad 2a – umplere parțială ( $<2/3$ ) a teritoriului vascular, grad 2b – umplerea completă, dar mai lentă decât în mod normal, a teritoriului vascular
4. Grad 3 – perfuzie completă [68, anexa 4].

**1.3. Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată de control** a fost efectuată în faza subacută a evoluției infarctului ischemic, aproximativ în ziua 4-7 după debutul manifestărilor clinice. *Patternul* imagistic înregistrat în investigația PTC de control a inclus următorul spectru de constatări:

1. Leziune constituită – a fost considerată regiunea țesutului cerebral, clar vizibilă hipodensă în imaginile non-contrast (leukomalacia ischemică).
2. Penumbra persistentă – sectorul de hipoperfuzie, apreciat de program ca „penumbră”, de obicei localizat adiacent leziunii ischemice formate cu flux sangvin redus.
3. Hiperperfuzia – aria creierului care a arătat creșterea importantă a indicilor perfuzionali comparativ cu emisfera sănătoasă și reprezenta în majoritatea cazurilor reperfuzia/recanalizarea arborilor microcirculației.
4. Perfuzie normală – regiunea cerebrală, care a arătat hipoperfuzia la internare și în care au fost restabiliți parametrii perfuzionali până la un nivel comparabil cu emisfera sănătoasă.

Pentru fiecare tip de constatare a fost calculat numărul zonelor în care au fost detectate aceste tipuri de perfuzie (ce corespunde volumului creierului afectat) și parametrii perfuzionali absoluți și relativi: Tmax, MTT, CBV, CBF, TTP, PS, MSI, PEI.

Analiza imagisticii prin TC cerebrală a fost efectuată și analizată de autor, neuroradiolog cu experiență de 12 ani, inclusiv 8 ani în imagistica AVC.

**2. Ultrasonografia arterelor intra-extracraniene** – determinarea gradului de stenoză a a.carotide interne (metoda NASCET) a fost efectuată pentru toți pacienții cu alocarea pacienților pe loturi cu și fără stenoza severa  $\geq 70\%$  [28]. Am considerat că precondiționare cerebrală ischemică a fost prezentă la pacienții cu AVC ischemic acut de aceiași parte unde a fost diagnosticată stenoza a.carotide interne  $\geq 70\%$ .

### **2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor**

În scopul procesării statistice a materialului, au fost elaborate fișe speciale cu codificarea datelor social-demografice, istoricului medical, rezultatelor examenului clinico-neurologic,



explorărilor paraclinice (TC non-contrast, PTC, ADPTC, ultrasonografia) și examenului în dinamică.

Materialele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date electronică și procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „*Statistical Package for the Social Science*” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și *Microsoft Excel 2019* prin proceduri statistice descriptive și inferențiale.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) [163, 164].

Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [163, 164]:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării - indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student:

$$\bullet \text{ Rata: } P = \frac{X \times 10^n}{Y} \quad (2.2)$$

unde: P – rata, X – eveniment, Y - mediu care a produs acest eveniment,  $10^n$  - multiplicator

$$\bullet \text{ Media aritmetică simplă: } Xa = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (2.3)$$

unde: Xa - media aritmetică a valorilor,  $\Sigma$  - simbolul sumării,  $x_i$  - valorile unei variabile, n - numărul total de investigații

$$\bullet \text{ Eroarea valorii medii: } ES = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (2.4)$$

unde: ES - devierea valorii medii aritmetice,  $\sigma$  - devierea standard,  $\sqrt{\phantom{x}}$  - simbolul rădăcina pătrată, n - numărul total de cazuri (investigații)

$$\bullet \text{ t - criteriul Student: } t = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (2.5)$$

unde: t - criteriul Student, X1 și X2 - valorile medii aritmetice ale totalităților comparate  $\sqrt{\phantom{x}}$  - simbolul rădăcina pătrată, ES<sub>1</sub> și ES<sub>2</sub> - erorile standard ale mediilor aritmetice ale totalităților comparate.

- calcularea indicatorilor acurateței diagnostice (sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă, valoarea predictivă negativă) în baza tabelului de contingență 2x2 (tabelul 1).

Tabelul 1. Tabelul de contingență 2x2

Rezultatul testului	Modificare		
	Prezentă	Absentă	Total
Pozitiv	a	b	a+b
Negativ	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

unde:

a – rezultat adevărat pozitiv, b – rezultat fals pozitiv, c – rezultat fals negativ, d – rezultat adevărat negativ.

Am calculat **sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă și acuratețea conform formulelor:**

$$\text{Sensibilitatea (\%)} = \frac{a}{(a+c)} * 100 \quad (2.6)$$

$$\text{Specificitatea (\%)} = \frac{d}{(b+d)} * 100 \quad (2.7)$$

$$\text{Valoarea predictivă pozitivă (\%)} = \frac{a}{(a+b)} * 100 \quad (2.8)$$

$$\text{Valoarea predictivă negativă (\%)} = \frac{d}{(c+d)} * 100 \quad (2.9)$$

$$\text{Acuratețea (\%)} = \frac{(a+d)}{(a+b+c+d)} * 100 \quad (2.10)$$

- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele cantitative (de intervale sau de rapoarte);
- compararea variabilelor discrete aplicând testul  $\chi^2$  după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul  $\chi^2$  după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov și aplicarea corespunzător a testelor parametrice sau non-parametrice;
- diferența valorilor medii dintre grupuri utilizând testului „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau a testelor statisticii neparametrice – testul Mann-Whitney U (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- diferența valorilor medii dintre două eșantioane pereche utilizând testul t pentru eșantioane-pereche (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a

valorilor) sau testul Wilcoxon (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);

- analiza de varianță cu aplicarea testelor de analiză post-hoc (Bonferroni) pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu;
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației: coeficientul de corelație  $r$  al lui Pearson sau coeficientul de corelație liniară (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul  $\rho$  Spearman sau testul  $\tau$  al lui Kendall (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor);
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- diferențele cu valoarea bilaterală  $p < 0,05$  au fost considerate statistic semnificative.

Pentru a reduce influența potențială a distribuțiilor anormale, am divizat următoarele variabile în categorii: timpul de tratament (60 minute, 60-120 de minute și  $\geq 120$  minute), dimensiunea nucleului de infarct ( $300 \text{ mm}^2$ ,  $300-1400 \text{ mm}^2$  și  $\geq 1400 \text{ mm}^2$ ) și suprafața ischemică totală ( $2000 \text{ mm}^2$ ,  $2000-5000 \text{ mm}^2$  și  $\geq 5000 \text{ mm}^2$ ).

### 3. VALOAREA CLINICĂ A TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE MULTIMODALE ÎN DIAGNOSTICUL, MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PROGNOSTICUL ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT

#### 3.1. Evaluarea parametrilor de perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în faza acută și în faza subacută

**Date social-demografice.** În studiu au fost incluși 100 de pacienți AVCIA: 54 (54,0%) de bărbați și 46 (46,0%) de femei cu vârsta medie de 67,05±1,09 ani (de la 21 de ani până la 91 de ani). În funcție de an, 4 (4,0%) pacienți au fost incluși în studiu în anul 2015, 21 (21,0%) de pacienți în anul 2016, 20 (20,0%) de pacienți în anul 2017, 33 (33,0%) de pacienți în anul 2018 și 22 (22,0%) de pacienți în anul 2019.

Din mediul urban proveneau 57 (57,0%) de pacienți și din mediul rural 43 (43,0%) de pacienți. Marea majoritate a pacienților – 86 (86,0%) – erau din zona de Centru a țării, 10 (10,0%) pacienți erau din zona de Nord a țării și 4 (4,0%) pacienți erau din zona de Sud a țării. Circa  $\frac{3}{4}$  (75 – 75,0%) dintre pacienți aveau un anumit grad de handicap sau erau pensionari, 20 (20,0%) de pacienți erau angajați în câmpul muncii și 5 (5,0%) pacienți nu aveau o ocupație stabilă.

**Anamneza și antecedentele patologice.** Evaluarea antecedentelor patologice a constatat HTA la 98 (98,0%) de pacienți, afecțiuni ale arterelor coronariene sau alte maladii cardiovasculare la 86 (86,0%) de pacienți, fibrilație atrială la 46 (46,0%) de pacienți, diabet zaharat la 25 (25,0%) de pacienți, obezitate de diferit grad la 21 (21,0%) de pacienți, hiperlipidemie la 20 (20,0%) de pacienți, atac ischemic tranzitoriu la 9 (9,0%) pacienți, tabagism la 8 (8,0%) pacienți și migrenă la 1 (1,0%) pacient (figura 5).

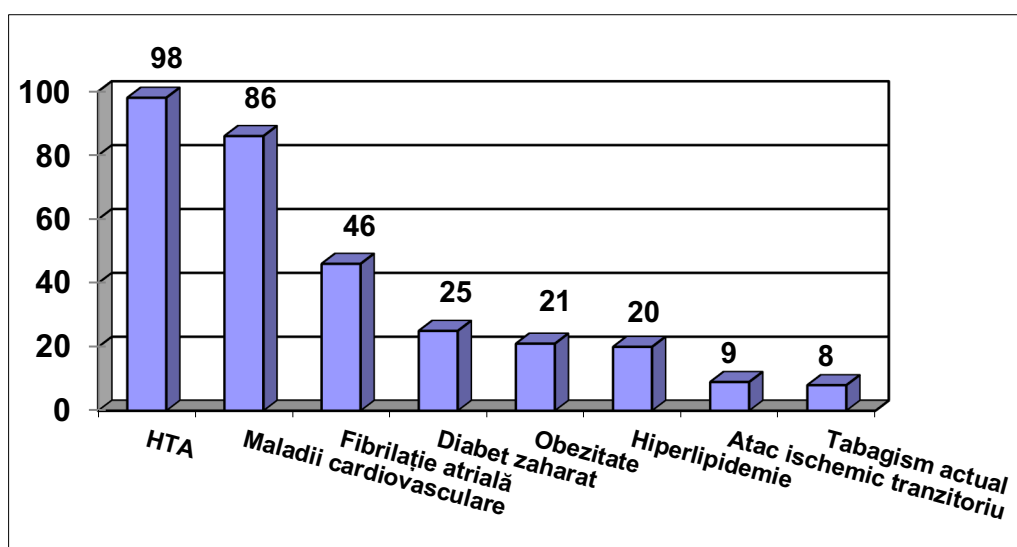


Figura 5. Spectrul factorilor de risc ai accidentului vascular cerebral la pacienții cu ischemie acută incluși în lotul de studiu (%).

Marea majoritate a pacienților au menționat diferite combinații ale FR: 13 (13,0%) pacienți 2 FR, 46 (46,0%) de pacienți 3 FR, 25 (25,0%) de pacienți 4 FR, 6 (6,0%) pacienți 5 FR și 2 (2,0%) pacienți 6 FR. Peste ¼ (26 – 26,0%) din pacienți au specificat 3 FR (HTA, afecțiuni ale arterelor coronariene sau alte maladii cardiovasculare și fibrilație atrială). Doar un singur FR au consemnat 8 (8,0%) pacienți (figura 6).

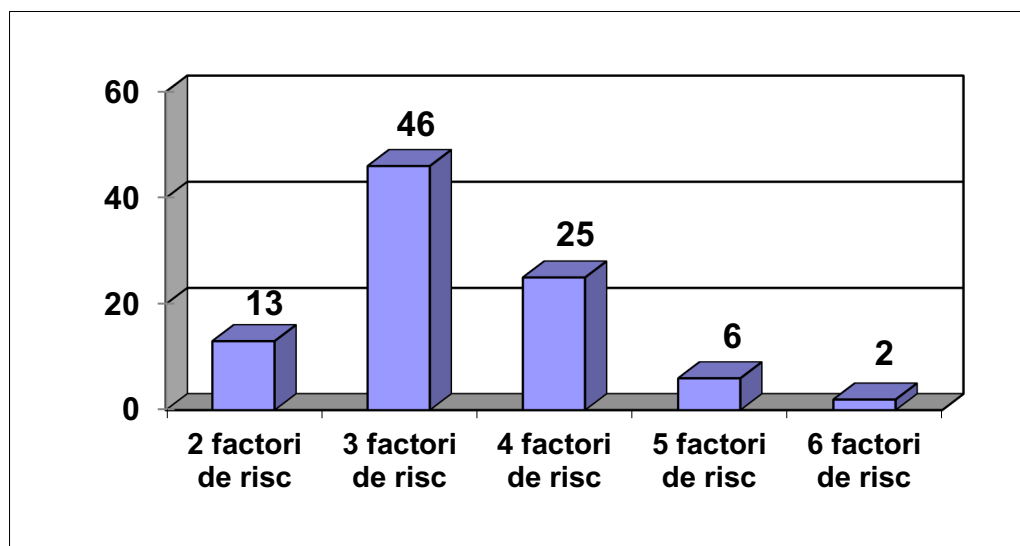


Figura 6. Numărul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut incluși în lotul de studiu (%).

Tratament anterior au administrat 47 (47,0%) de pacienți, inclusiv cu antiagregante 38 (38,0%) de pacienți și cu anticoagulante 9 (9,0%) pacienți.

**Examenul clinico-neurologic.** A fost calculat timpul de la debutul simptomelor până la efectuarea TC. Evaluarea acestui parametru a constatat că în 0-3 ore s-au adresat după asistență medicală și a fost efectuată TC la 59 (59,0%) de pacienți, în 3-6 ore – la 15 (15,0%) pacienți, în 6-12 ore – la 14 (14,0%) pacienți, în 12-24 de ore – la 1 (1,0%) pacient, *wake-up* – la 8 (8,0%) pacienți și debutul a fost necunoscut la 3 (3,0%) pacienți. Valoarea medie a timpului de la debutul simptomelor a constituit  $210,93 \pm 22,4$  minute (de la 10 minute până la 1200 de minute).

Pacienții incluși în studiu acuzau hemiplegie/hemipareză în 85 (85,0%) de cazuri, afazie/disfazie în 80 (80,0%) de cazuri, sindrom hemisenzitiv în 47 (47,0%) de cazuri, dereglări de câmp vizual în 26 (26,0%) de cazuri și neglect în 18 (18,0%) cazuri (figura 7). 9 (9,0%) pacienți au menționat câte o acuză, 52 (52,0%) de pacienți câte 2 acuze, 18 (18,0%) pacienți câte 3 acuze și 21 (21,0%) de pacienți câte 4 acuze (figura 8). La internare, valoarea medie a NIHSS a constituit  $11,88 \pm 0,7$  puncte (de la 0 puncte până la 26 de puncte).

**Tomografia computerizată non-contrast la internare.**

**Modificările imagistice pre-existente (cronice sau suportate în antecedente).** În imagini native, fără administrarea agentului de contrast au fost apreciate modificările degenerative și

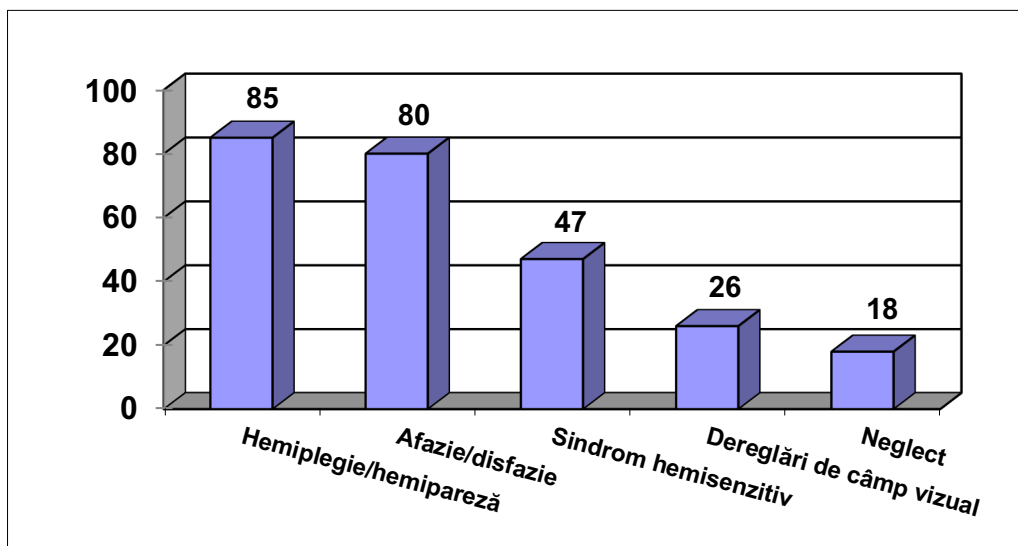


Figura 7. Frecvența acuzelor la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%).

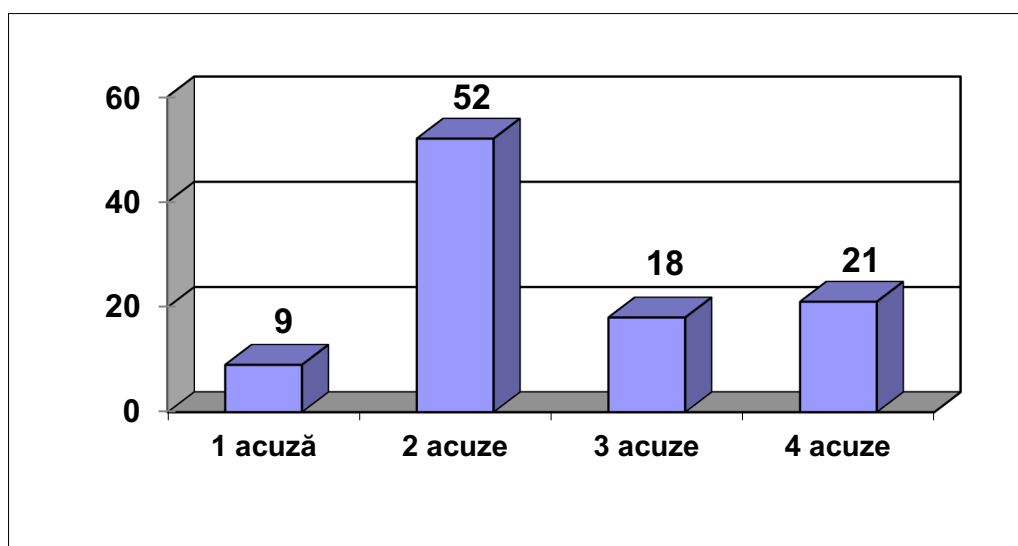


Figura 8. Numărul de acuze la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%).

atrofice cerebrale. Conform scalei ACG (aprecierea Atrofiei Corticale Globale), ACG 0 (volum normal de țesut cerebral, fără atrofie corticală) a fost relevat la 16 (16,0%) pacienți, ACG de gradul 1 (șanțuri deschise, atrofie incipientă) – la 51 (51,0%) de pacienți, ACG de gradul 2 (diminuarea volumului girurilor, atrofie moderată) – la 32 (32,0%) de pacienți și atrofie „lamă de cuțit” (ACG 3, atrofie severă) – la 1 (1,0%) pacient. Modificările atrofice lipseau la 15 (15,0%) pacienți, se prezentau difuze la 56 (56,0%) de pacienți, erau localizate frontal la 5 (5,0%) pacienți și parietal la 1 (1,0%) pacient. În 2-4 localizări modificări atrofice au fost depistate la 23 (23,0%) de pacienți, iar cel mai frecvent – la 10 (10,0%) pacienți – modificările atrofice erau localizate frontal și temporal (tabelul 2).

**Tabelul 2. Spectrul modificărilor imagistice pre-existente la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut**

Modificarea imagistică		abs.	%
Scorul ACG	gradul 0	16	16,0
	gradul 1	51	51,0
	gradul 2	32	32,0
	gradul 3	1	1,0
Atrofie parietală, scorul Koedam	gradul 0	18	18,0
	gradul 1	44	44,0
	gradul 2	36	36,0
	gradul 3	2	2,0
Scorul MTA	gradul 0	20	20,0
	gradul 1	43	43,0
	gradul 2	20	20,0
	gradul 3	16	16,0
	gradul 4	1	1,0
Hidrocefalia, indexul Evan's	lipsea	52	52,0
	incipientă	41	41,0
	moderată	7	7,0
Sechele ale AVC suportate	non-lacunare	66	66,0
	lacunare	40	40,0

Notă. ACG - Atrofia Corticală Globală, MTA - *Medial Temporal Atrophy*, AVC – accident vascular cerebral

Scorul MTA (Medial Temporal Atrophy) – gradul de atrofie a lobului medial temporal în aprecierea modificărilor degenerative a hipocampului bilateral (valoare medie între MTA pe stânga și pe dreapta) era 0 (absenta atrofiei) la 20 (20,0%) de pacienți, 1 (lărgirea fisurii coroidale) la 43 (43,0%) de pacienți, 2 (lărgirea fisurii coroidale și a cornului temporal al ventriculului lateral) la 20 (20,0%) de pacienți, 3 (pierderea moderată a volumului și înălțimii formației hipocampale) la 16 (16,0%) pacienți și 4 (atrofie severă a hipocampului) la 1 (1,0%) pacient.

Evaluarea MTA pe stânga a constatat gradul 0 la 22 (22,0%) de pacienți, gradul 1 – la 43 (43,0%) de pacienți, gradul 2 – la 19 (19,0%) pacienți, gradul 3 – la 15 (15,0%) pacienți și gradul 4 – la 1 (1,0%) pacient, iar MTA pe dreapta – gradul 0 la 21 (21,0%) de pacienți, gradul 1 – la 40 (40,0%) de pacienți, gradul 2 – la 21 (21,0%) de pacienți, gradul 3 – la 14 (14,0%) pacienți și gradul 4 – la 4 (3,0%) pacienți.

Frecvența acuzelor crește concomitent cu creșterea gradului de atrofie conform scalelor ACG și MTA. La pacienții cu AVCIA și ACG de gradul 0, HTA a fost diagnosticată în 15 (93,8%) cazuri, obezitatea – în 3 (18,8%) cazuri, hiperlipidemia – în 1 (6,3%) caz, diabetul zaharat – în 3 (18,8%) cazuri, fibrilația atrială – în 3 (18,8%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 12 (75,0%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 1 (6,3%) caz și tabagism curent – în 1 (6,3%) caz. Pacienții cu AVCIA și ACG de gradul 1 prezentau HTA în 50 (98,0%) de cazuri, obezitate – în 12 (23,5%) cazuri, hiperlipidemie – în 14 (27,5%) cazuri,

diabet zaharat – în 16 (31,4%) cazuri, fibrilație atrială – în 28 (54,9%) de cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 45 (88,2%) de cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 4 (7,8%) cazuri și tabagism curent – în 6 (11,8%) cazuri. Pacienții cu AVCIA și ACG de gradul 2 prezentau HTA în 32 (100,0%) de cazuri, obezitate în 6 (18,8%) cazuri, hiperlipidemie în 4 (12,5%) cazuri, diabet zaharat în 6 (18,8%) cazuri, fibrilație atrială în 15 (46,9%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare în 28 (87,5%) de cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente în 4 (12,5%) cazuri și tabagism curent în 1 (3,1%) caz.

La pacienții cu AVCIA și MTA de gradul 0, HTA a fost diagnosticată în 19 (95,0%) cazuri, obezitatea – în 6 (30,0%) cazuri, hiperlipidemia – în 2 (10,0%) cazuri, diabetul zaharat – în 4 (20,0%) cazuri, fibrilația atrială – în 7 (35,0%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 17 (85,0%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 1 (5,0%) caz și tabagism curent – în 3 (15,0%) cazuri. Pacienții cu AVCIA și MTA de gradul 1 prezentau HTA în 42 (97,7%) de cazuri, obezitate – în 12 (27,9%) cazuri, hiperlipidemie – în 11 (25,6%) cazuri, diabet zaharat – în 11 (25,6%) cazuri, fibrilație atrială – în 24 (55,8%) de cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 37 (86,0%) de cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 6 (14,0%) cazuri și tabagism curent – în 2 (4,7%) cazuri. Pacienții cu AVCIA și MTA de gradul 2 prezentau HTA în 20 (100,0%) de cazuri, obezitate în 1 (5,0%) cazuri, hiperlipidemie în 2 (10,0%) cazuri, diabet zaharat în 5 (25,0%) cazuri, fibrilație atrială în 9 (45,0%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare în 16 (80,0%) de cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente în 0 (0%) cazuri și tabagism curent în 3 (15,0%) cazuri. Pacienții cu AVCIA și MTA de gradul 3 prezentau HTA în 16 (100,0%) cazuri, obezitate în 2 (12,5%) cazuri, hiperlipidemie în 5 (31,3%) cazuri, diabet zaharat în 4 (25,0%) cazuri, fibrilație atrială în 5 (31,3%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare în 15 (93,8%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente în 2 (12,5%) cazuri și tabagism curent în 0 (0%) cazuri.

Conform scorului Koedam pentru atrofie parietală: gradul 0 (volum normal cu șanțuri închise ale lobilor parietali și în cuneus) prezentau 18 (18,0%) pacienți, gradul 1 (atrofie incipientă, șanțul parieto-occipital și cingular posterior deschis) – 44 (44,0%) de pacienți, gradul 2 (reducerea volumului circumvoluțiunilor parietale) – 36 (36,0%) de pacienți și atrofie parietală posterioară „lamă de cuțit” (gradul 3) – 2 (2,0%) pacienți.

Printre pacienții cu AVCIA, 13 (72,2%) bărbați și 5 (27,8%) femei prezentau scorul Koedam de gradul 0, 20 (45,5%) bărbați și 24 (54,5%) femei prezentau scorul Koedam de gradul 1, 19 (52,8%) bărbați și 17 (47,2%) femei prezentau scorul Koedam de gradul 2, 2 (100,0%) bărbați prezentau scorul Koedam de gradul 3. Valoarea medie a vârstei crește concomitent cu gradele



scorului Koedam:  $54,17 \pm 2,6$  ani la pacienții cu AVCIA și scorul Koedam de gradul 0,  $67,30 \pm 1,2$  ani la pacienții cu AVCIA și scorul Koedam de gradul 1,  $72,56 \pm 1,4$  ani la pacienții cu AVCIA și scorul Koedam de gradul 2,  $78,50 \pm 6,5$  ani la pacienții cu AVCIA și scorul Koedam de gradul 3. Diferența semnificative statistic au fost constatate între lotul de pacienți cu scorul Koedam de gradul 0 și loturile de pacienți cu scorul Koedam de gradul 1 ( $p=0,000$ ), scorul Koedam de gradul 2 ( $p=0,000$ ), scorul Koedam de gradul 3 ( $p=0,002$ ).

Hidrocefalia, conform indexului Evans, a lipsit la 52 (52,0%) de pacienți, era incipientă (<1/3 din diametrul bifrontal) la 41 (41,0%) de pacienți și moderată (între 1/3 și 2/3 din diametrul bifrontal) la 7 (7,0%) pacienți. În funcție de tip, hidrocefalie comunicantă, ex-vacuo atrofică prezentau 34 (34,0%) de pacienți și hidrocefalie comunicantă, normotensivă – 15 (15,0%) pacienți. Modificările hidrocefalo-atrofice corespundeau normelor în funcție de vârstă în 73 (73,0%) de cazuri și se prezentau mai avansate decât norma în 27 (27,0%) de cazuri. Hidrocefalia normotensivă se dezvoltă, de obicei, în cazul atrofiilor cerebrale mai avansate. Posibil, la pacienții cu modificări atrofice mai avansate și hidrocefalie normotensivă prezintă mai des TH, rezultat clinic nefavorabil după AVC, AVC mai mari.

Sechele ale AVC suportate non-lacunare nu au fost constatate la 66 (66,0%) de pacienți, au fost depistate cu o dimensiune de până la 3 cm la 15 (15,0%) pacienți, cu o dimensiune mai mare de 3 cm la 16 (16,0%) pacienți, cu o dimensiune de până la 3 cm și mai mare de 3 cm la 3 (3,0%) pacienți. AVC lacunare suportate nu au fost constatate la 40 (40,0%) de pacienți, erau solitare (<3) la 41 (41,0%) de pacienți și multiple (status lacunaris) la 19 (19,0%) pacienți.

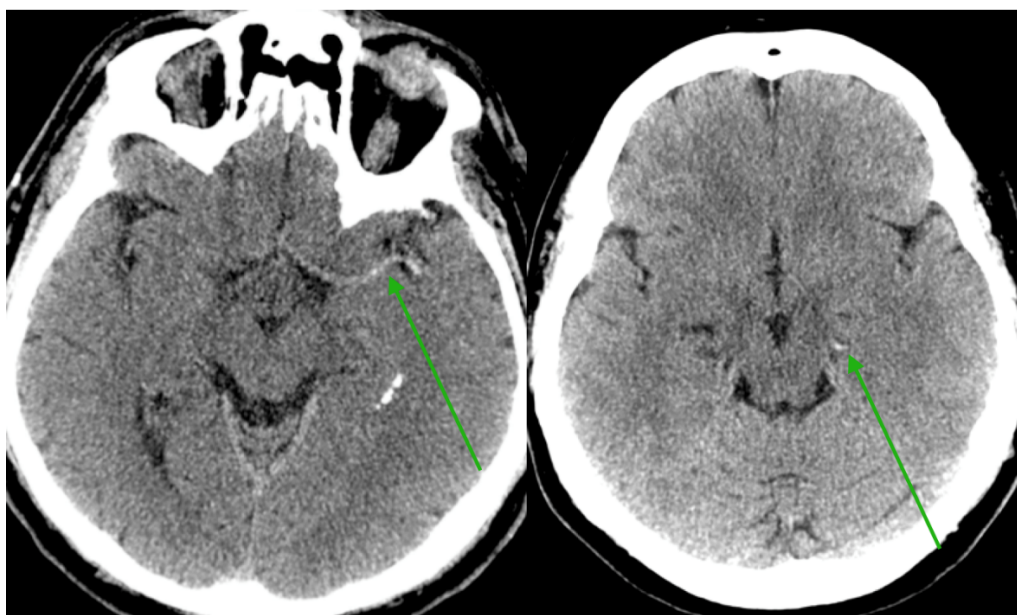
Analiza în funcție de bazinul arterial implicat în AVC suportat a constatat bazin de vascularizare ACA ipsilaterală la 1 (1,0%) pacient, ACM ipsilaterală la 44 (44,0%) de pacienți, ACM controlaterală la 44 (44,0%) de pacienți, ACP ipsilaterală la 10 (10,0%) pacienți, ACP controlaterală la 11 (11,0%) pacienți, sistemul vertebro-bazilar la 19 (19,0%) pacienți și regiunile „cumpăna apelor” = „watershed” între ACA/ACM, ACM/ACP la 17 (17,0%) pacienți. ACA controlaterală nu a fost implicată în AVC suportate. Un singur bazin arterial a fost implicat în 13 (21,7%) cazuri de AVC suportate. În marea majoritate a cazurilor (47 – 78,3%) sunt implicate 2 și mai multe bazine: 2 la 25 (41,7%) de pacienți, 3 la 13 (21,7%) pacienți, 4 la 8 (13,3%) pacienți și 5 la 1 (1,7%) pacient.

Plăci ateromatoase calcificate în poligonul Willis nu au fost vizualizate la 11 (11,0%) pacienți, erau ne semnificative la 27 (27,0%) de pacienți, moderat-accentuate la 25 (25,0%) de pacienți și exprimate la 37 (37,0%) de pacienți.

Hipodensități în substanța albă profundă cerebrală, evidențiate, de obicei, prin focare microgliotice în substanța albă subcorticală a centrelor semiovale, conform scalei Fazekas (anexa 10), absentau la 18 (18,0%) pacienți (Fazekas 0). În 43 (43,0%) de cazuri au fost constatate

modificări angiodegenerative incipiente (Fazekas 1, focare punctiforme non-confluente), în 16 (16,0%) cazuri – Fazekas 2 (confluență incipientă) și în 23 (23,0%) de cazuri – Fazekas 3 (arii extinse confluențe).

**Modificări acute la tomografia computerizată. Semnul de arteră hiperdensă** a fost constatat în diferite artere cerebrale și ramurile lor: în cadrul ACI în 16 (16,0%) cazuri, la ACM-M1 în 33 (33,0%) de cazuri, la artera bazilară (AB) în 2 (2,0%) cazuri, la ACM-M2 în 23 (23,0%) de cazuri, la ACM-M3 în 6 (6,0%) cazuri și la ACP în 4 (4,0%) cazuri, a lipsit la 44 (44,0%) de pacienți (figura 9). De menționat că la 33 (33,0%) de pacienți semnul de arteră hiperdensă a fost constatat la o singură arteră, iar la 23 (23,0%) de pacienți în 2 sau 3 artere: ACI și ACM-M1 la 8 (8,0%) pacienți, ACM-M1 și ACM-M2 la 4 (4,0%) pacienți, ACM-M1 și ACM-M3 la 1 (1,0%) pacient, AB și ACP la 2 (2,0%) pacienți, ACM-M2 și ACM-M3 la 2 (2,0%) pacienți, ACI, ACM-M1 și ACM-M2 la 5 (5,0%) pacienți, ACM-M1, ACM-M2 și ACM-M3 la 1 (1,0%) pacient.



A B  
Figura 9. **Semnul arterei cerebrale hiperdense.**

Notă. A – Cazul 11, bărbat, 63 de ani, a venit la consultația neurologului, pe drum spre ultrasonografie a pierdut cunoștința, afazia cu hemipareză pe dreapta. Tomografie computerizată non-contrast la 20 de minute de la debutul simptomelor clinice, semnul a.cerebri media hiperdense pe stânga (săgeata); B – Cazul N3, femeie, 57 de ani, sindrom hemisenzitiv pe dreapta, hemianopsie, NIHSS 2, tomografie la 35 de minute de la debutul manifestărilor clinice, semnul a.cerebri posterior hiperdense pe stânga (săgeata).

Transformarea hemoragică la TC inițială (IH de tip 2) a fost diagnosticată la 2 (2,0%) pacienți, edem cerebral la internare – la 8 (8,0%) pacienți, inclusiv în 6 (6,0%) cazuri edemul a fost local și în 2 (2,0%) cazuri – difuz moderat. Deplasarea structurilor medii și angajarea trunchiului cerebral nu au fost constatate în imaginile TC la internare.

Valoarea medie a scorului ASPECTS la TCNC a constituit  $9,14 \pm 0,2$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) la TCNC –  $15,09 \pm 0,2$  puncte (de la 6 puncte până la 16 puncte). Analiza de corelație a relevat o asociere direct proporțională, de intensitate puternică și statistic semnificativă între valorile scorului ASPECTS și valorile scorului „whole brain” ( $\rho=0,968$ ,  $p=0,000$ ).

Indicatorii acurateții diagnostice a scorului ASPECTS la TCNC au constituit: sensibilitatea 22,1%, specificitatea 99,9%, valoarea predictivă pozitivă 99,1%, valoarea predictivă negativă 79,6% și acuratețea generală 80,6%.

În tabelul 3 sunt prezentați indicatorii acurateții diagnostice a AVCIA.

Tabelul 3. **Indicatorii acurateții diagnostice (%) la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut**

Indicatorul pentru zonele patologice în bazinul arterei afectate (total = 100 de zone în ACM sau VB)	Sensibilitate	Specificitate	Valoare predictivă pozitivă	Valoarea predictivă negativă	Acuratețea
Semne precoce la tomografia computerizată non-contrast	22,1	99,9	99,1	79,6	80,6
Zone hipodense post-contrast la perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată	47,8	99,0	94,3	84,9	86,1
Penumbra ischemică	94,1	77,8	58,4	97,6	81,9
Nucleul ischemic	46,2	99,7	98,3	85,0	86,6
Tmax, harta perfuzională	96,8	75,0	56,0	98,6	80,4
MTT	96,7	71,6	52,8	98,5	77,8
CBV	48,2	99,5	96,7	85,4	86,8
CBF	86,0	88,4	70,8	95,1	87,8
TTP	91,7	73,8	54,1	96,4	78,3
PS	48,2	98,0	88,8	85,2	85,7
MSI	61,8	97,0	87,3	88,5	88,3
PEI	60,5	97,3	88,3	88,1	88,1

Notă. ACM – artera cerebrală medie, VB – vertebro-bazilar, MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral.

**Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată la internare (imagini primare neprelucrate).** Pentru zonele hipodense post-contrast în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit  $7,9 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) –  $13,83 \pm 0,3$  puncte (de la 5 puncte până la 16 puncte).

Indicatorii acurateții diagnostice au constituit: sensibilitatea 47,8%, specificitatea 99,0%, valoarea predictivă pozitivă 94,3%, valoarea predictivă negativă 84,9% și acuratețea generală 86,1%.

**Angiografia dinamica, derivata din perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată la internare.** Vizibilitatea punctului de ocluzie arterială a fost constatată la 74 (74,0%) de pacienți. Localizarea ocluziei arteriale nu a fost vizualizată la 26 (26,0%) de pacienți, a fost constatată la ACI în 24 (24,0%) de cazuri, la ACM-M1 în 42 (42,0%) de cazuri, la AB în 3 (3,0%) cazuri, la ACM-M2 în 31 (31,0%) de cazuri, la ACM-M3 în 11 (11,0%) cazuri, la ACA în 1 (1,0%) caz și la ACP în 7 (7,0%) cazuri. De menționat că la 39 (39,0%) de pacienți localizarea ocluziei arteriale a fost constatată la o singură arteră, iar la 37 (37,0%) de pacienți în 2 sau 3 artere: ACI și ACM-M1 la 11 (11,0%) pacienți, ACI și ACP la 1 (1,0%) pacient, ACM-M1 și ACM-M2 la 13 (13,0%) pacienți, AB și ACM-M2 la 1 (1,0%) pacient, AB și ACP la 2 (2,0%) pacienți, ACM-M2 și ACM-M3 la 2 (2,0%) pacienți, ACI, ACM-M1 și ACM-M2 la 6 (6,0%) pacienți, ACM-M1, ACM-M2 și ACM-M3 la 1 (1,0%) pacient.

La pacienții la care ocluzia arterială nu a fost vizualizată HTA a fost diagnosticată în 22 (91,7%) de cazuri, obezitatea – în 2 (8,3%) cazuri, hiperlipidemia – în 2 (8,3%) cazuri, diabetul zaharat – în 2 (8,3%) cazuri, fibrilația atrială – în 8 (33,3%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 14 (58,3%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 4 (16,7%) cazuri și tabagism curent – în 3 (12,5%) cazuri. Acești pacienți prezentau afazie/disfazie în 17 (70,8%) cazuri, hemiplegie/hemipareza în 18 (75,0%) cazuri, neglect în 2 (8,3%) cazuri, hemisindrom senzitiv în 12 (50,0%) cazuri și dereglări de câmp vizual în 3 (12,5%) cazuri.

La pacienții cu localizarea ocluziei arteriale la o singură arteră HTA a fost diagnosticată în 39 (100,0%) de cazuri, obezitatea – în 12 (30,8%) cazuri, hiperlipidemia – în 8 (20,5%) cazuri, diabetul zaharat – în 11 (28,2%) cazuri, fibrilația atrială – în 20 (51,3%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 36 (92,3%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 1 (2,6%) cazuri și tabagism curent – în 4 (10,3%) cazuri. Acești pacienți prezentau afazie/disfazie în 31 (79,5%) cazuri, hemiplegie/hemipareza în 31 (79,5%) cazuri, neglect în 6 (15,4%) cazuri, hemisindrom senzitiv în 16 (41,0%) cazuri și dereglări de câmp vizual în 11 (28,2%) cazuri.

La pacienții cu localizarea ocluziei arteriale la 2-3 artere HTA a fost diagnosticată în 37 (100,0%) de cazuri, obezitatea – în 7 (18,9%) cazuri, hiperlipidemia – în 10 (27,0%) cazuri, diabetul zaharat – în 12 (32,4%) cazuri, fibrilația atrială – în 18 (48,6%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 36 (97,3%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 4 (10,8%) cazuri și tabagism curent – în 1 (2,7%) cazuri. Acești pacienți prezentau afazie/disfazie în 32 (86,5%) cazuri, hemiplegie/hemipareza în 36 (97,3%) cazuri, neglect în 10 (27,0%) cazuri, hemisindrom senzitiv în 19 (51,4%) cazuri și dereglări de câmp vizual în 12 (32,4%) cazuri.

**Gradul de dezvoltare a colateralelor**, conform scorului Miteff, erau accentuat dezvoltate la 43 (43,0%) de pacienți, moderat dezvoltare la 25 (25,0%) de pacienți și nedevelopate la 32 (32,0%) de pacienți.

**Valoarea medie a scorului pentru severitatea trombului** a constituit  $7,64 \pm 0,3$  puncte (de la 2 puncte până la 10 puncte).

Analiza în funcție de **vasul arterial implicat** în AVCIA a constatat ACI la 29 (29,0%) de pacienți, ACM-M1 proximal la 30 (30,0%) de pacienți, ACM-M1 distal la 33 (33,0%) de pacienți, ACM-M2 superior la 31 (31,0%) de pacienți, ACM-M2 inferior la 17 (17,0%) pacienți, ACA-A1 la 1 (1,0%) pacient și ACI infraclinoïd la 1 (1,0%) pacient. Un singur vas arterial a fost implicat în 21 (34,4%) cazuri, iar în marea majoritate a cazurilor (40 – 65,6%) au fost implicate 2 și mai multe vase: 2 vase la 15 (24,6%) pacienți, 3 vase la 14 (23,0%) pacienți, 4 vase la 6 (9,8%) pacienți și 5 vase la 5 (8,2%) pacienți.

La pacienții cu un singur vas arterial implicat în AVCIA, obezitatea a fost diagnosticată în 7 (33,3%) cazuri, hiperlipidemia – în 6 (28,6%) cazuri, diabetul zaharat – în 7 (33,3%) cazuri, fibrilația atrială – în 12 (57,1%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 18 (85,7%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 1 (4,8%) cazuri și tabagism curent – în 1 (4,8%) cazuri. Acești pacienți prezentau afazie/disfazie în 17 (81,0%) cazuri, hemiplegie/hemipareza în 20 (95,2%) cazuri, neglect în 4 (19,0%) cazuri, hemisindrom senzitiv în 6 (28,6%) cazuri și dereglări de câmp vizual în 6 (28,6%) cazuri.

În lotul de pacienți cu 2 vase arteriale implicate în AVCIA, obezitatea a fost diagnosticată în 4 (26,7%) cazuri, hiperlipidemia – în 5 (33,3%) cazuri, diabetul zaharat – în 6 (40,0%) cazuri, fibrilația atrială – în 8 (53,3%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 14 (93,3%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 2 (13,3%) cazuri și tabagism curent – în 1 (6,7%) cazuri. Acești pacienți prezentau afazie/disfazie în 14 (93,3%) cazuri, hemiplegie/hemipareza în 13 (86,7%) cazuri, neglect în 4 (26,7%) cazuri, hemisindrom senzitiv în 10 (66,7%) cazuri și dereglări de câmp vizual în 5 (33,3%) cazuri.

La pacienții cu 3-5 vase arteriale implicate în AVCIA, obezitatea a fost diagnosticată în 5 (20,0%) cazuri, hiperlipidemia – în 5 (20,0%) cazuri, diabetul zaharat – în 4 (16,0%) cazuri, fibrilația atrială – în 12 (48,0%) cazuri, patologii ale arterelor coronariene și alte boli cardiovasculare – în 25 (100,0%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 2 (8,0%) cazuri și tabagism curent – în 2 (8,0%) cazuri. Acești pacienți prezentau afazie/disfazie în 22 (88,0%) cazuri, hemiplegie/hemipareza în 24 (96,0%) cazuri, neglect în 8 (32,0%) cazuri, hemisindrom senzitiv în 11 (44,0%) cazuri și dereglări de câmp vizual în 8 (32,0%) cazuri. HTA a fost diagnosticată la toți pacienții indiferent de numărul de vase arteriale implicate în AVCIA.

Valoarea medie a scorului NIHSS crește concomitent cu numărul de artere ocluzate (7,21±1,0 puncte la pacienții la care ocluzia arterială nu a fost vizualizată, 10,33±1,0 puncte la pacienții cu localizarea ocluziei arteriale la o arteră și 16,54±1,0 puncte la pacienții cu localizarea ocluziei arteriale la 2-3 artere) și cu numărul vaselor arteriale implicate în AVCIA (12,48±1,4 puncte la pacienții cu 1 vas arterial implicat în AVCIA, 15,67±1,8 puncte la pacienții cu 2 vase arteriale implicate în AVCIA și 17,16±1,0 puncte la pacienții cu 3-5 vase arteriale implicate în AVCIA).

**Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată la internare (mapping).** Pentru penumbră în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit 4,91±0,3 puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) – 10,41±0,4 puncte (de la 0 puncte până la 16 puncte) (figura 10). Indicatorii acurateții diagnostice pentru penumbră au constituit: sensibilitatea 94,1%, specificitatea 77,8%, valoarea predictivă pozitivă 58,4%, valoarea predictivă negativă 97,6% și acuratețea generală 81,9%.

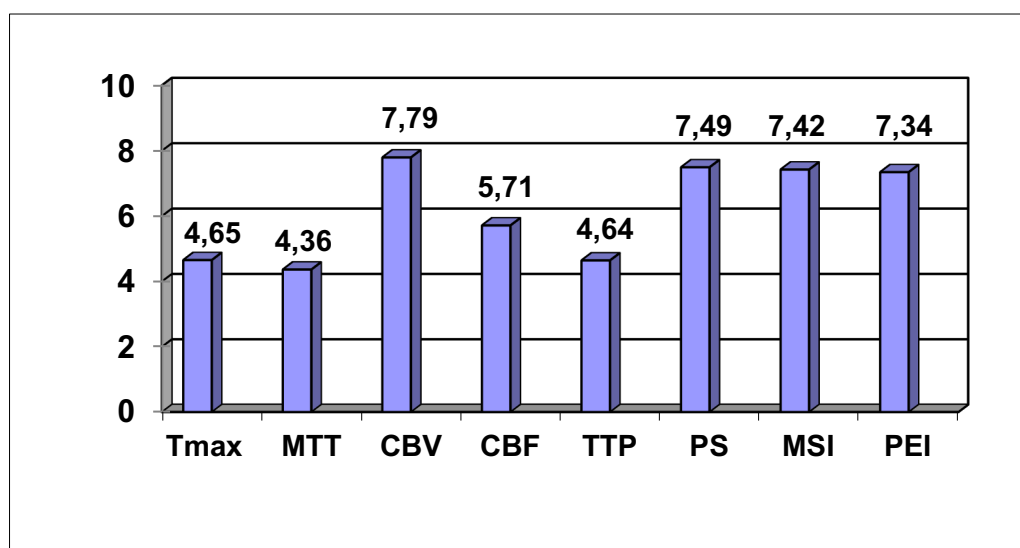


Figura 10. **Rezultatele scorului Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score în emisfera afectată la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut incluși în lotul de studiu (puncte).**

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral.

Pentru nucleu în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit 7,79±0,2 puncte (de la 2 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) – 13,71±0,3 puncte (de la 8 puncte până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru nucleul ischemic au constituit: sensibilitatea 46,2%, specificitatea 99,7%, valoarea predictivă pozitivă 98,3%, valoarea predictivă negativă 85,0% și acuratețea generală 86,6%.

Zonele calculate de „tissue classification” (figura 11) au constatat următoarele volume: nucleul ischemic –  $21,9 \pm 2,9$  ml (de la 0,12 ml până la 94,99 ml), penumbra –  $66,51 \pm 5,8$  ml (de la 1,67 ml până la 263,0 ml) și hipoperfuzia –  $84,51 \pm 7,2$  ml (de la 1,67 ml până la 279,35 ml).

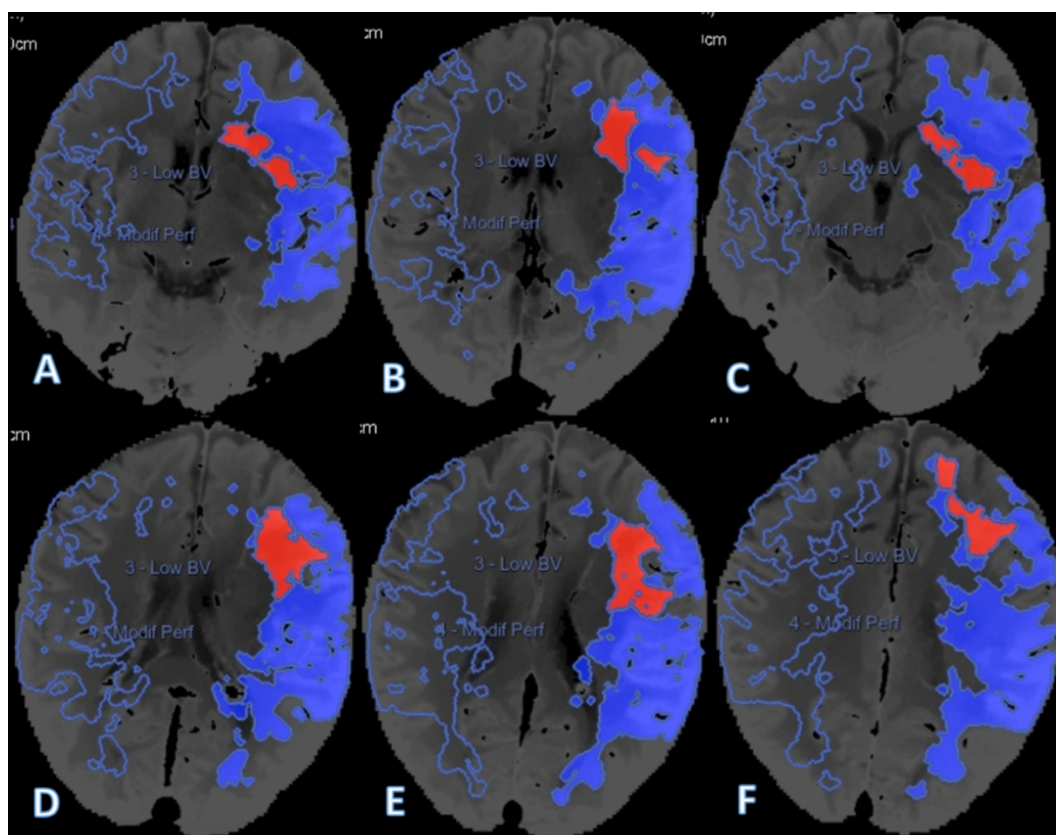


Figura 11. Harta perfuzională automată „clasificarea țesuturilor”.

Notă. Cazul 25, bărbat, 68 de ani, o oră de la debutul de afazie, hemipareză pe dreapta, dereglări de câmp vizual. A, B, C, D, E, F – harta automată „clasificarea țesuturilor”, nucleul ischemic este prezentat în culoare roșie, penumbra – în culoare albastră cu calcularea valorilor absolute a nucleului și penumbrei, reflectarea zonelor simetrice în emisfera sănătoasă și calcularea valorilor perfuzionale relative (comparativ cu valorile în emisfera sănătoasă – 100%). *Low BV* (*low blood volume*) – nucleul, *Modif Perf* (*modified perfusion*) – penumbra.

Pentru harta perfuzională Tmax (figura 12) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit  $4,65 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) –  $10,07 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 16 puncte). Indicatorii acurateței diagnostice pentru Tmax au constituit: sensibilitatea 96,8%, specificitatea 75,0%, valoarea predictivă pozitivă 56,0%, valoarea predictivă negativă 98,6% și acuratețea generală 80,4%.

**Perfuzie diferită în bazinul de vascularizare vertebro-bazilar.** Menționăm faptul, că în regiunea de vascularizare cerebrală posterioară foarte des sunt diminuați parametrii perfuzionali, fapt care simulează regiunea de penumbra, mai ales pe partea ipsilaterală AVC. Acest fenomen

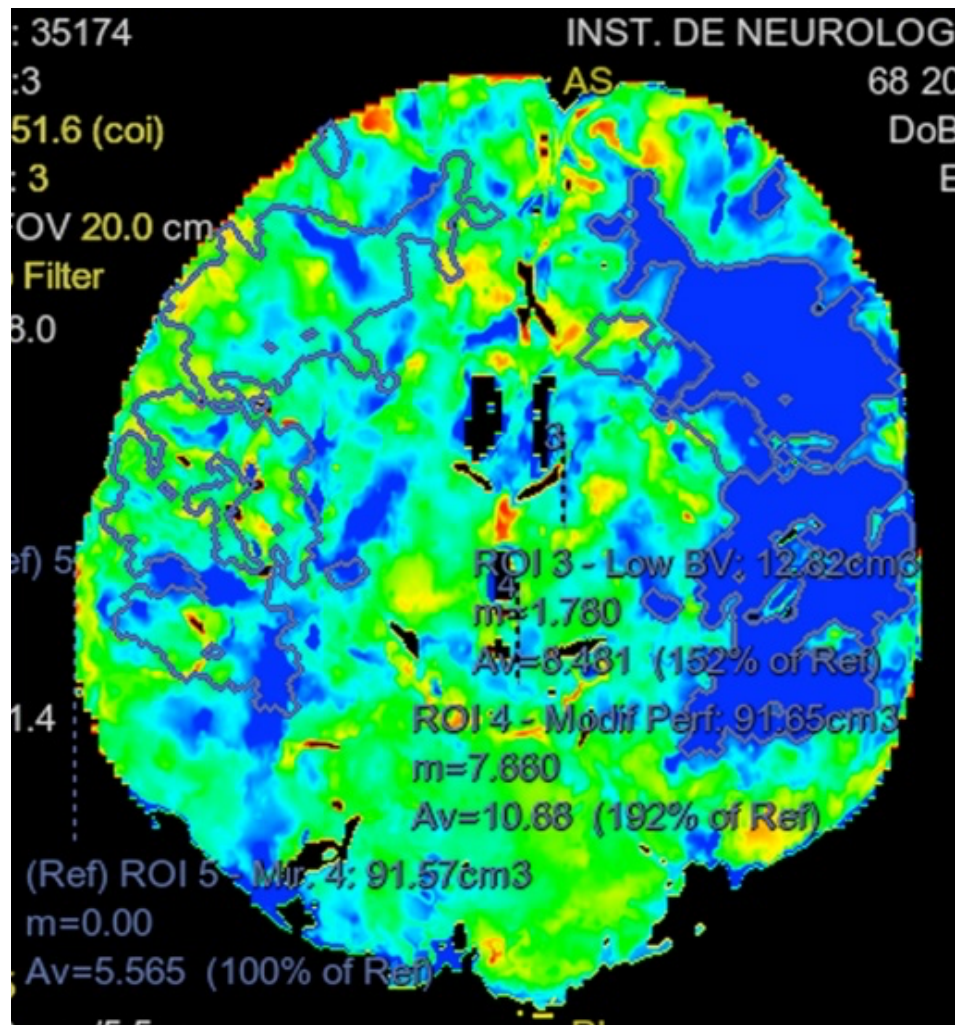


Figura 12. Metodă de analiză a hărților perfuzionale – detectarea parametrilor perfuzionali absoluți și relativi în penumbră și nucleu și comparativ cu zonele identice controlaterale.

Notă. Cazul 25, bărbat, 68 de ani, o oră de la debutul de afazie, hemipareză pe dreapta, dereglări de câmp vizual. Harta Tmax, regiunea 3 (*Region Of Interest* - ROI 3) = nucleul infarctului cu volumul cerebral sangvin diminuat (*Low BV - low blood volume*): volumul nucleului = 12,82 cm<sup>3</sup>, Tmax mediu în nucleu = 8,48 secunde (152% comparativ cu aceeași regiune din emisfera controlaterală – ROI 5 cu Tmax 5,65 secunde în emisfera dreaptă); regiunea 4 (ROI 4) = penumbra cu Tmax diminuat, volumul penumbrei = 91,65 cm<sup>3</sup>, Tmax mediu în penumbră = 10,68 secunde (192% comparativ cu aceeași regiune din emisfera controlaterală – ROI 5 cu Tmax 5,65 secunde în emisfera dreaptă).

foarte des se întâlnește în regiunea occipitală, talamus și în emisferile cerebeloase subcortical. Posibil pragurile și nivelele de referință pentru hipoperfuzie sunt diferite în bazinul vascularizării vertebro-bazilare. Deși, astfel de date nu am găsit în literatura de specialitate, noi considerăm că nivelele de perfuzie normală sunt diferite în circulația posterioară.

Valorile medii absolute pentru harta Tmax reprezentau  $10,0 \pm 0,3$  sec (de la 4,3 sec până la 18,33 sec) pentru nucleul ischemic,  $10,79 \pm 0,2$  sec (de la 4,03 sec până la 14,47 sec) pentru penumbră,  $7,05 \pm 0,2$  sec (de la 3,55 sec până la 11,97 sec) pentru emisfera afectată și  $4,7 \pm 0,1$  sec (de la 3,17 sec până la 7,11 sec) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii relative (% din



emisfera controlaterală) T<sub>max</sub> reprezentau 214,08±7,9% (de la 97% până la 407%) pentru nucleul ischemic, 236,59±7,0% (de la 115% până la 424%) pentru penumbră și 153,12±5,1% (de la 88% până la 297%) pentru emisfera afectată.

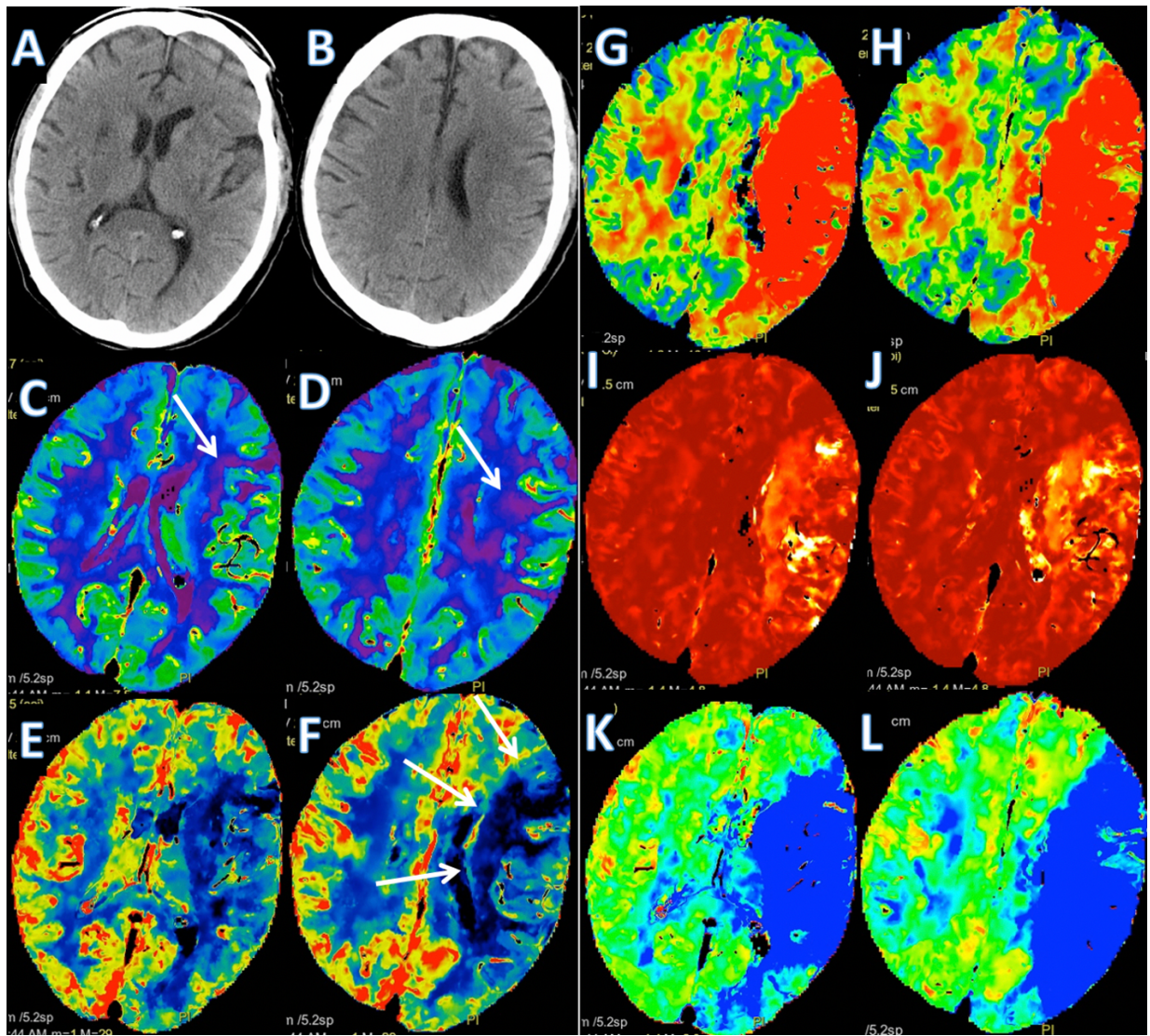
Pentru MTT (*mean transit time*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit 4,36±0,3 puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) – 9,79±0,4 puncte (de la 0 puncte până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru MTT au constituit: sensibilitatea 96,7%, specificitatea 71,6%, valoarea predictivă pozitivă 52,8%, valoarea predictivă negativă 98,5% și acuratețea generală 77,8%.

Valorile medii absolute MTT reprezentau 14,16±0,5 sec (de la 5,16 sec până la 30,73 sec) pentru nucleul ischemic, 16,99±0,3 sec (de la 6,14 sec până la 21,36 sec) pentru penumbră, 11,29±0,3 sec (de la 5,11 sec până la 17,94 sec) pentru emisfera afectată și 8,13±0,2 sec (de la 4,92 sec până la 12,91 sec) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii relative (% din emisfera controlaterală) MTT reprezentau 174,43±7,2% (de la 59% până la 374%) pentru nucleul ischemic, 215,25±5,8% (de la 86% până la 344%) pentru penumbră și 140,3±3,7% (de la 87% până la 246%) pentru emisfera afectată.

Pentru CBV (*cerebral blood volume*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit 7,79±0,3 puncte (de la 1 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) – 13,7±0,3 puncte (de la 6 puncte până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru CBV au constituit: sensibilitatea 48,2%, specificitatea 99,5%, valoarea predictivă pozitivă 96,7%, valoarea predictivă negativă 85,4% și acuratețea generală 86,8%.

Valorile medii absolute CBV reprezentau 0,6±0,2 ml/100g (de 0,21 ml/100g până la 1,72 ml/100g) pentru nucleul ischemic, 3,9±2,1 ml/100g (de la 0,66 ml/100g până la 201,0 ml/100g) pentru penumbră, 1,86±0,06 ml/100g (de la 0,99 ml/100g până la 4,78 ml/100g) pentru emisfera afectată și 1,92±0,06 ml/100g (de la 1,03 ml/100g până la 5,62 ml/100g) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii relative (% din emisfera controlaterală) CBV reprezentau 32,85±1,4% (de la 9% până la 86%) pentru nucleul ischemic, 97,47±2,5% (de la 35% până la 212%) pentru penumbră și 98,07±1,5% (de la 66% până la 141%) pentru emisfera afectată (figura 13, 14).

Pentru CBF (*cerebral blood flow*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit 5,71±0,3 puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) – 11,45±0,3 puncte (de la 3 puncte până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru CBF au constituit: sensibilitatea 86,0%, specificitatea



**Figura 13. Cazul 25, bărbat, 68 de ani, AVC ischemic hiperacut. Tomografie non-contrast și perfuzia computer-tomografică în ocluzia arterei cerebrale medii pe stânga, penumbra masivă și nucleul mic.**

Notă. O oră de la debutul de afazie, hemipareză pe dreapta, dereglări de câmp vizual. NIHSS la internare – 21. Tratament conservator. AVC lacunare sechelare în bazinul a.cerebrală medie pe dreapta (ganglionii bazali). A, B – tomografie non-contrast. C, D – volumul cerebral sangvin diminuat local subcortical frontal pe stânga (nucleul infarctului, săgeata). E, F – fluxul cerebral sangvin diminuat în bazinul a.cerebrale medie pe stânga (zona întunecată indicată cu săgeți). G, H – timpul mediu de tranzit majorat în emisfera stângă (sângele curge mai lent în zona de hipoperfuzie, regiunea roșie în emisfera stângă). I, J – permeabilitatea barierei hemato-encefalice majorată fronto-parietal pe stânga (focare deschise galbene). K, L – Tmax (timpul pentru contrastare maximală) este mărit = penumbra, hipoperfuzie (regiunea albastră).

88,4%, valoarea predictivă pozitivă 70,8%, valoarea predictivă negativă 95,1% și acuratețea generală 87,8%.

Valorile medii absolute CBF reprezentau  $4,23 \pm 0,2$  ml/100g/min (de 1,75 ml/100g/min până la 11,78 ml/100g/min) pentru nucleul ischemic,  $8,41 \pm 0,3$  ml/100g/min (de la 3,41 ml/100g/min până la 25,46 ml/100g/min) pentru penumbra,  $13,96 \pm 0,4$  ml/100g/min (de la 6,79 ml/100g/min până la 25,72 ml/100g/min) pentru emisfera afectată și  $17,44 \pm 0,5$  ml/100g/min (de la 9,19 ml/100g/min până la 31,75 ml/100g/min) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii

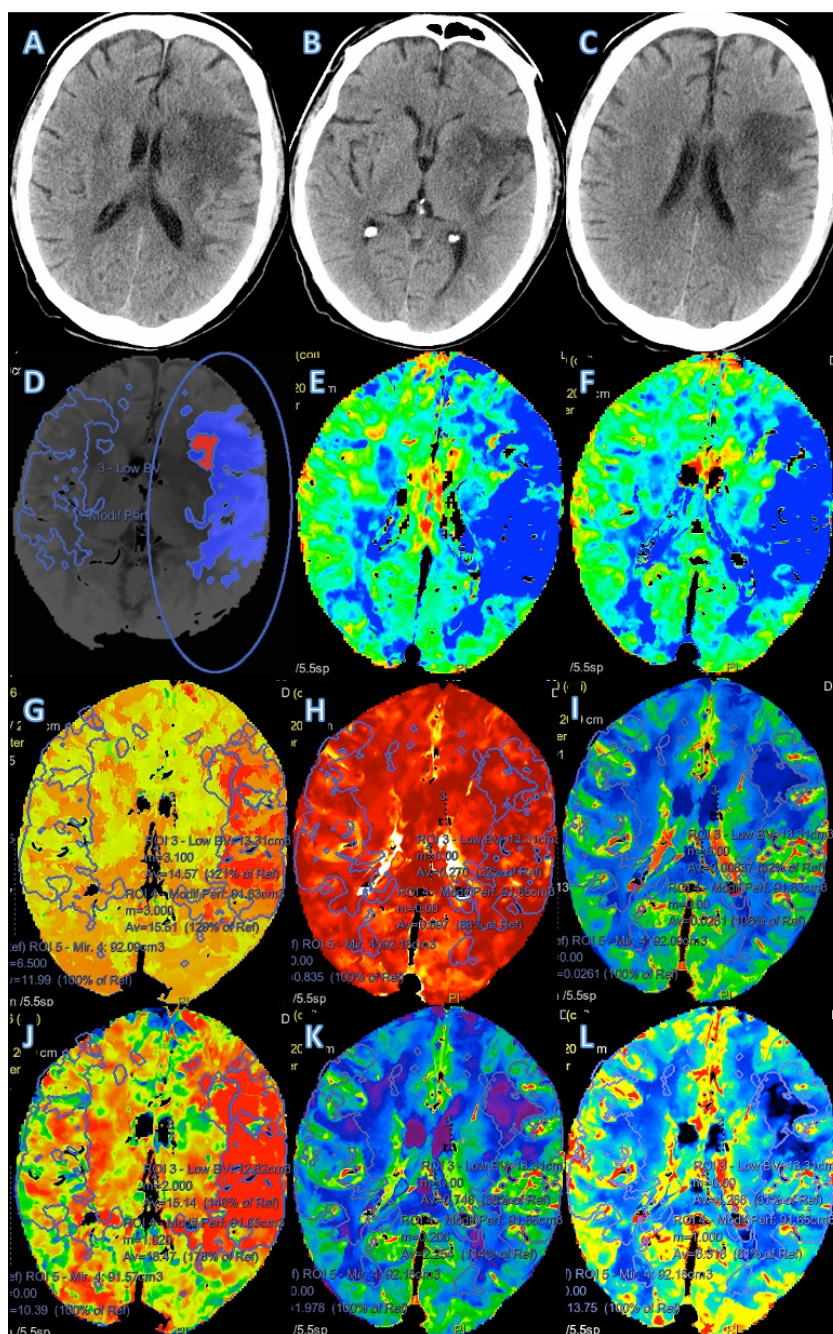


Figura 14. Același pacient, Perfuzie TC de control peste 4 zile, leziune ischemică constituită și penumbra persistentă.

Notă. Tomografia computerizată non-contrast (TCNC) de control peste 4 zile. Tratament conservator. Scorul NIHSS la externare – 11, mRS – 3 (nefavorabil). A, B, C – leziune constituită în bazinul ACM stânga, hipodensitate extinsă cu edem parieto-occipital cortical cu semnul de „pseudo-normalizare”. Fără TH. D - harta de clasificare a țesuturilor - arie masivă de penumbră persistentă și restabilirea parțială a parametrilor perfuzionali corticali. E, F – Tmax majorat evident (albastru) în regiunea leziunii constituite și penumbrei persistente. G – TTP (timpul până la atingerea contrastării maxime) zona roșie în bazinul ACM stânga (TTP în emisfera sănătoasă – 11,99 secunde (100%), în penumbră – 15,51 secunde (129%), în infarctul constituit – 14,7 secunde (121%). H – permeabilitatea BHE – restabilirea permeabilității până la nivel mai mic decât în emisfera sănătoasă (100% pe dreapta – 0,83 ml/100g/min, 0,27 ml/100g/min – 32% în infarct, 0,69 ml/100g/min – 83% în penumbra persistentă). I - *positive enhance integral* – 32% în infarct și 108% în penumbră. J – MTT (*mean transit time*) – 146% = 15,14 secunde în infarct și 17% = 18,47 secunde. K – volumul cerebral sangvin – 0,74 ml/100g – 38% în infarct, 2,25 ml/100g – 114%. L – flux cerebral sangvin – în leziunea constituită 4,26 ml/100g/min – 31%, în penumbra persistentă 8,31 ml/100g/min – 61%, în emisfera sănătoasă – 13,75 ml/100g/min = 100%.

relative (% din emisfera controlaterală) CBF reprezentau  $26,89 \pm 1,5\%$  (de la 9% până la 84%) pentru nucleul ischemic,  $49,82 \pm 2,0\%$  (de la 21% până la 173%) pentru penumbră și  $82,58 \pm 1,6\%$  (de la 40% până la 109%) pentru emisfera afectată (figura 15).

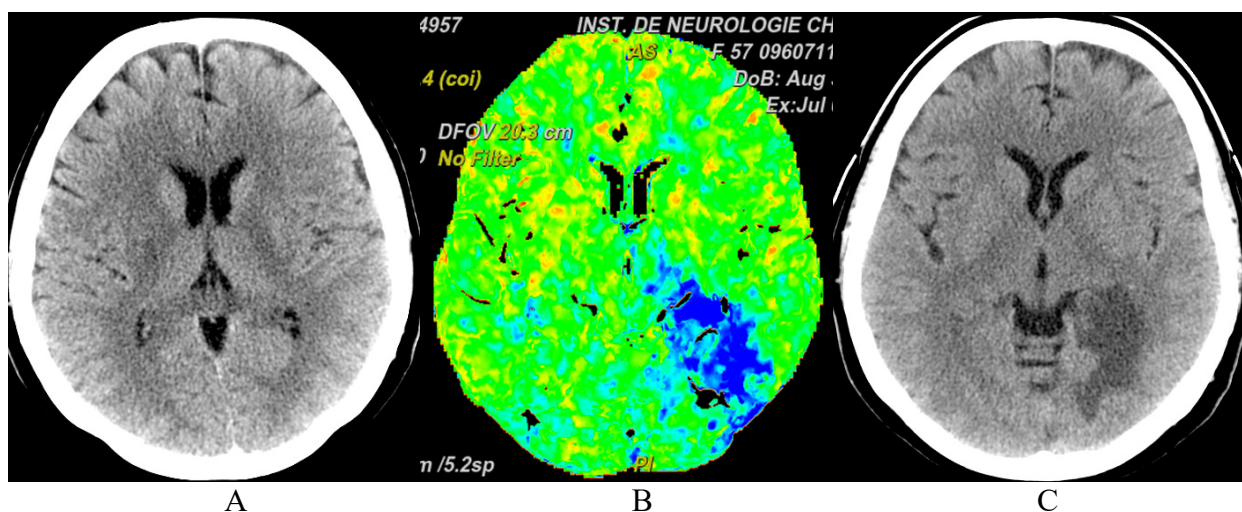


Figura 15. Tomografie computerizată și perfuzie computer-tomografică în bazinul circulației posterioare.

Notă. Cazul 3, Femeie, 57 de ani, 80 min de la debutul sindromului hemisenzitiv și hemianopsiei. Pacienta suferă de HTA, cu cardiostimulator și fibrilație atrială. NIHSS la internare 2. Tratament conservator. A – tomografie computerizată non-contrast la internare: fără modificări patologice, ASPECTS=10, posterior-ASPECTS=10; B – perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată la internare: Tmax – hipoperfuzie în bazinul a.cerebrale posterioare pe stânga în lobul occipital, volumul nucleului – 2 ml, volumul penumbrei – 59 ml, mismatch ratio – 29,5, mismatch volume – 57 ml; pattern imagistic favorabil. C – tomografie de control la ziua a 3-a: leziunea constituită occipital pe stânga (bazinul a.cerebrale posterioare pe stânga), fără transformare hemoragică. Tratament conservator. NIHSS la externare 2, mRS 2. Rezultat clinic favorabil.

Pentru TTP (*time to peak*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit  $4,64 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” (semne precoce ischemice) –  $10,20 \pm 0,4$  puncte (de la 0 puncte până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru TTP au constituit: sensibilitatea 91,7%, specificitatea 73,8%, valoarea predictivă pozitivă 54,1%, valoarea predictivă negativă 96,4% și acuratețea generală 78,3%.

Valorile medii absolute TTP reprezentau  $20,22 \pm 0,4$  sec (de la 9,35 sec până la 28,63 sec) pentru nucleul ischemic,  $19,89 \pm 0,3$  sec (de la 9,81 sec până la 26,38 sec) pentru penumbră,  $16,11 \pm 0,3$  sec (de la 9,33 sec până la 23,18 sec) pentru emisfera afectată și  $14,13 \pm 0,3$  sec (de la 9,57 sec până la 21,78 sec) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii relative (% din emisfera controlaterală) TTP reprezentau  $144,46 \pm 3,9\%$  (de la 89% până la 238%) pentru nucleul ischemic,  $141,27 \pm 2,3\%$  (de la 96% până la 198%) pentru penumbră și  $114,72 \pm 1,7\%$  (de la 58% până la 157%) pentru emisfera afectată.

Pentru PS (permeabilitatea barierei hemato-encefalice, *permeability surface*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit  $7,49 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „*whole brain*” (semne precoce ischemice) –  $13,25 \pm 0,3$  puncte (de la 1 punct până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru PS au constituit: sensibilitatea 48,2%, specificitatea 98,0%, valoarea predictivă pozitivă 88,8%, valoarea predictivă negativă 85,2% și acuratețea generală 85,7%.

Valorile medii absolute PS reprezentau  $0,86 \pm 0,1$  ml/100g/min (de 0,01 ml/100g/min până la 6,4 ml/100g/min) pentru nucleul ischemic,  $1,27 \pm 0,1$  ml/100g/min (de la 0,04 ml/100g/min până la 6,17 ml/100g/min) pentru penumbră,  $0,74 \pm 0,05$  ml/100g/min (de la 0,17 ml/100g/min până la 2,75 ml/100g/min) pentru emisfera afectată și  $0,48 \pm 0,03$  ml/100g/min (de la 0,19 ml/100g/min până la 1,94 ml/100g/min) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii relative (% din emisfera controlaterală) PS reprezentau  $186,37 \pm 28,4\%$  (de la 7% până la 1202%) pentru nucleul ischemic,  $284,56 \pm 24,7\%$  (de la 9% până la 1026%) pentru penumbră și  $168,86 \pm 13,6\%$  (de la 63% până la 1130%) pentru emisfera afectată.

Pentru MSI (*mean slope of increase*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit  $7,42 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „*whole brain*” (semne precoce ischemice) –  $13,35 \pm 0,3$  puncte (de la 5 punct până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru MSI au constituit: sensibilitatea 61,8%, specificitatea 97,0%, valoarea predictivă pozitivă 87,3%, valoarea predictivă negativă 88,5% și acuratețea generală 88,3%.

Valorile medii absolute MSI reprezentau  $0,45 \pm 0,06$  (de 0,13 până la 2,78) pentru nucleul ischemic,  $0,63 \pm 0,04$  (de la 0,25 la 2,37) pentru penumbră,  $0,87 \pm 0,03$  (de la 0,37 până la 1,94) pentru emisfera afectată și  $0,97 \pm 0,03$  (de la 0,38 până la 1,88) pentru emisfera controlaterală. Valorile medii relative (% din emisfera controlaterală) MSI reprezentau  $47,47 \pm 4,8\%$  (de la 11% până la 247%) pentru nucleul ischemic,  $70,16 \pm 5,3\%$  (de la 28% până la 462%) pentru penumbră și  $91,48 \pm 2,5\%$  (de la 40% până la 175%) pentru emisfera afectată.

Pentru PEI (*positive enhancement integral*) în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS a constituit  $7,34 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „*whole brain*” (semne precoce ischemice) –  $13,23 \pm 0,3$  puncte (de la 5 punct până la 16 puncte). Indicatorii acurateții diagnostice pentru PEI au constituit: sensibilitatea 60,5%, specificitatea 97,3%, valoarea predictivă pozitivă 88,3%, valoarea predictivă negativă 88,1% și acuratețea generală 88,1%.

Valorile medii absolute PEI reprezentau  $0,02 \pm 0,005$  (de 0,01 până la 0,29) pentru nucleul ischemic,  $0,03 \pm 0,008$  (de la 0,01 la 0,55) pentru penumbră,  $0,03 \pm 0,008$  (de la 0,01 până la 0,59) pentru emisfera afectată și  $0,03 \pm 0,01$  (de la 0,02 până la 0,71) pentru emisfera controlaterală.

Valorile medii relative (% din emisfera controlaterală) PEI reprezentau  $32,37 \pm 2,05\%$  (de la 6% până la 132%) pentru nucleul ischemic,  $79,0 \pm 2,07\%$  (de la 14% până la 124%) pentru penumbră și  $95,52 \pm 1,4\%$  (de la 52% până la 144%) pentru emisfera afectată (figura 16, 17).

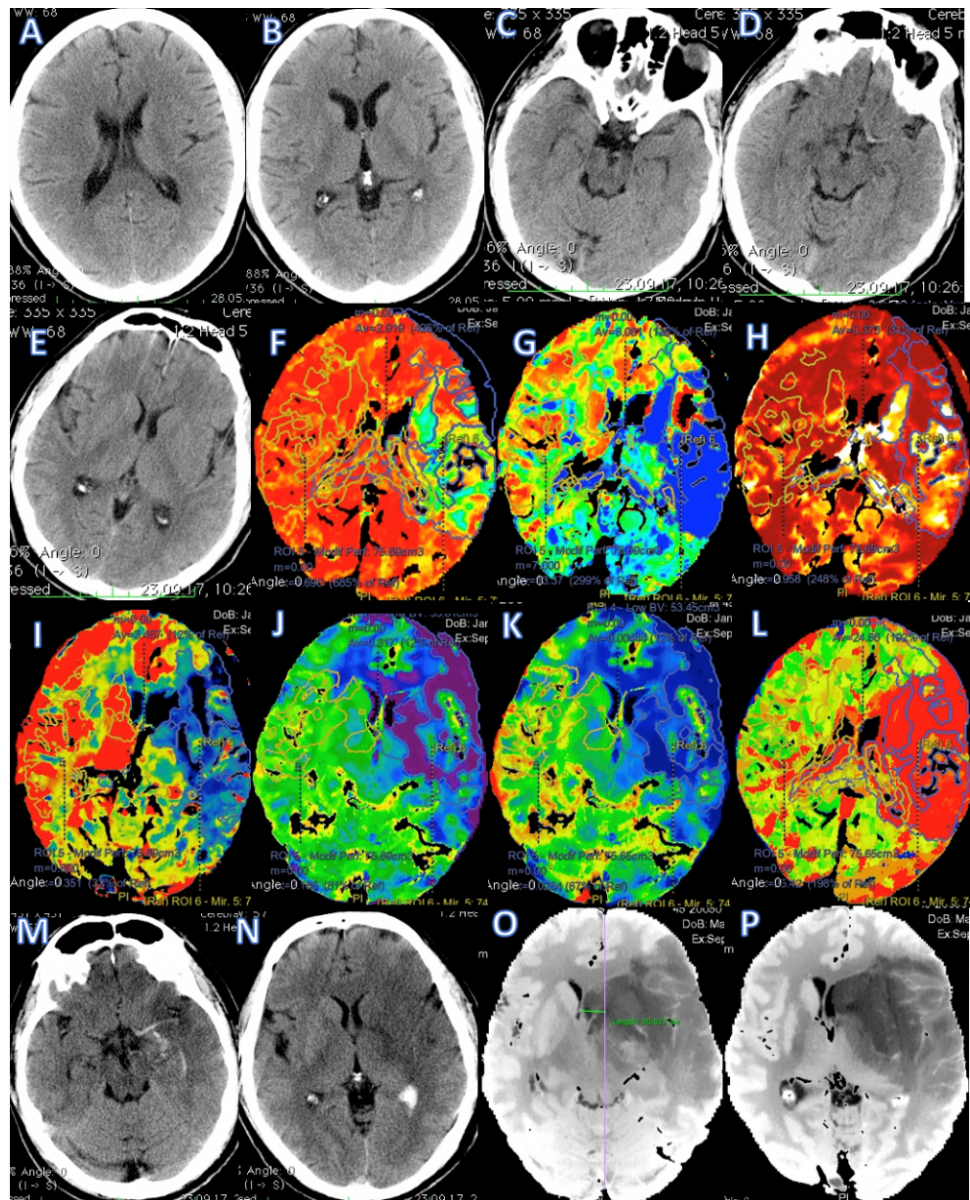
**Ultrasonografia vaselor extracerebrale.** Stenoza ACI ipsilaterală AVC-ului, determinată conform metodei NASCET, era ne semnificativă la 34 (34,0%) de pacienți, până la 70% la 33 (33,0%) de pacienți și de 70% sau mai mult la 33 (33,0%) de pacienți. Stenoza ACI controlaterală AVC-ului era ne semnificativă la 45 (45,0%) de pacienți, până la 70% la 48 (48,0%) de pacienți și de 70% sau mai mult la 7 (7,0%) pacienți.

Modificări locale hemodinamice erau prezente la 80 (80,0%) de pacienți și deformări patologice la 71 (71,0%) de pacienți, inclusiv Kinking hemodinamic semnificativ în 31 (31,0%) de cazuri, ectazia vaselor carotidiene în 1 (1,0%) caz, hipoplazia arterială (circulația posterioară) cu insuficiență hemodinamică în 15 (15,0%) cazuri, Kinking hemodinamic semnificativ și ectazia vaselor carotidiene în 1 (1,0%) caz, Kinking hemodinamic semnificativ și hipoplazia arterială (circulația posterioară) cu insuficiență hemodinamică în 19 (19,0%) cazuri, ectazia vaselor carotidiene și hipoplazia arterială (circulația posterioară) cu insuficiență hemodinamică în 3 (3,0%) cazuri, Kinking hemodinamic semnificativ, ectazia vaselor carotidiene și hipoplazia arterială (circulația posterioară) cu insuficiență hemodinamică în 1 (1,0%) caz.

Angiografia prin tomografie computerizată (ATC) clasică a fost efectuată la 19 (19,0%) pacienți. Stenoza ACI ipsilaterală AVC, determinată conform metodei NASCET, lipsea la 6 (6,0%) pacienți, era până la 70% la 4 (4,0%) pacienți și de 70% sau mai mult la 9 (9,0%) pacienți. Stenoza ACI controlaterală AVC lipsea la 11 (11,0%) pacienți, era până la 70% la 7 (7,0%) pacienți și de 70% sau mai mult la 1 (1,0%) pacient.

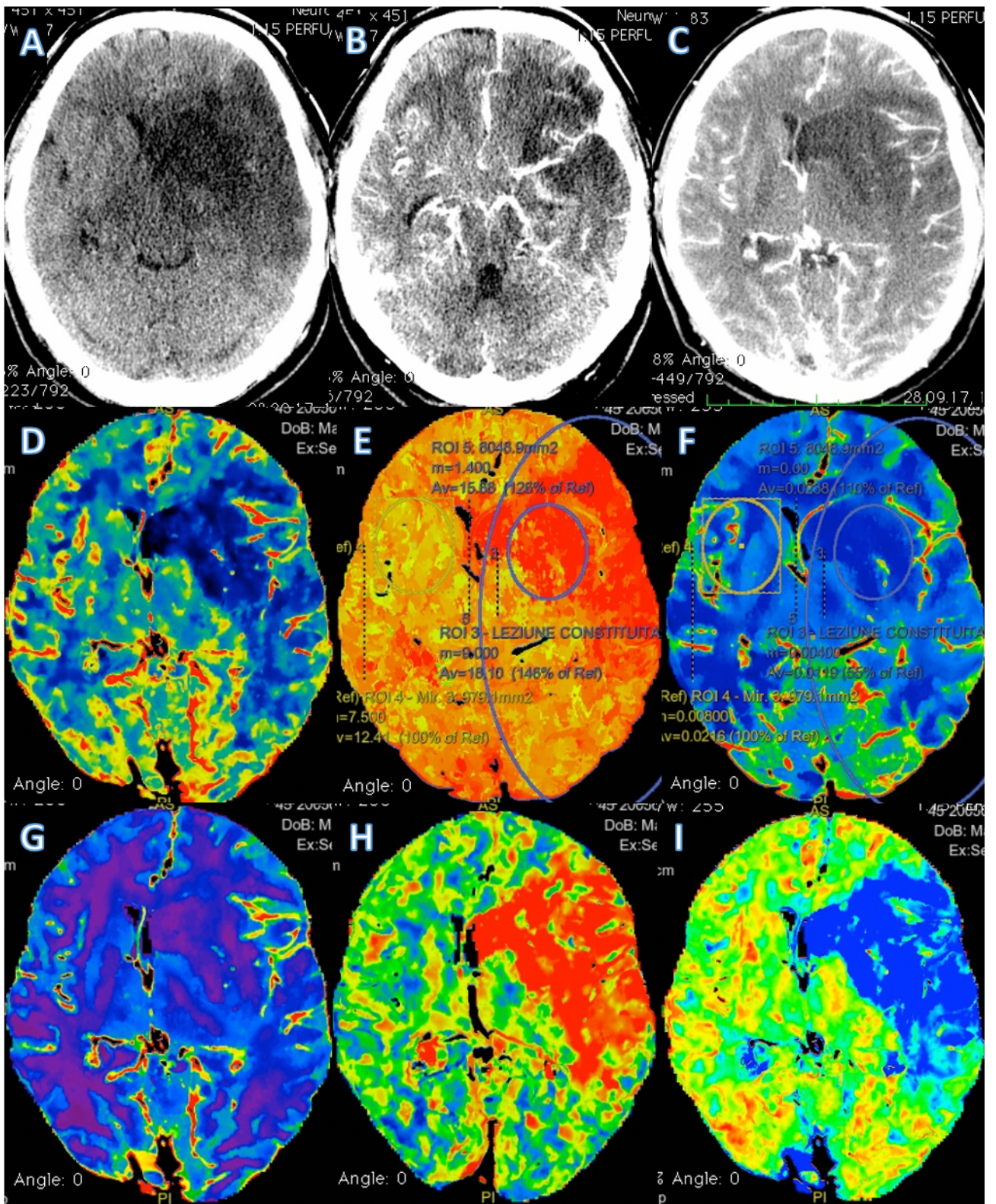
Deformări patologice la ATC au fost depistate la 14 (14,0%) pacienți, inclusiv Kinking hemodinamic semnificativ în 5 (5,0%) cazuri, hipoplazia arterială (circulația posterioară) cu insuficiență hemodinamică în 5 (5,0%) cazuri, Kinking hemodinamic semnificativ și hipoplazia arterială (circulația posterioară) cu insuficiență hemodinamică în 4 (4,0%) cazuri.

**Tomografia computerizată non-contrast de control (TCNC).** Toți pacienții au beneficiat de TCNC de control, inclusiv în 64 (64,0%) de cazuri de 1 examen, în 23 (23,0%) de cazuri de 2 examene, în 8 (8,0%) cazuri de 3 examene, în 3 (3,0%) cazuri de 4 examene și în 2 (2,0%) cazuri de 5 examene. Valoarea medie a scorului ASPECTS la tomografia computerizată non-contrast (TCNC) de control în leziunea constituită alcătuită a fost  $6,18 \pm 0,3$  puncte (de la 0 puncte până la 10 puncte), iar valoarea medie a scorului „whole brain” –  $11,87 \pm 0,3$  puncte (de la 5 puncte până la 16 puncte). Numărul zonelor cu AVC din ACM=100 reprezenta  $24,66 \pm 2,6$  (de la 0 până la 100), iar creierul total=160 –  $25,88 \pm 2,7$  (de la 0 până la 100).



**Figura 16. Perfuzie prin TC la un pacient cu AVC ischemic masiv cu transformare hemoragică și edem cerebral agresiv.**

Notă. Cazul 21, bărbat 45 ani. Pacientul suferă de HTA. A, B – 28.05.13 investigație precedentă a pacientului 2 ani în urmă din arhiva instituției. NIHSS la internare – 18, afazia, hemiplegia pe dreapta, neglect, hemisindrom senzitiv, hiperlipidemie, stentări coronariene suportate, tabagism. Tratament conservator. C, D, E – 10:26 dimineața (30 minute de la debut) ACM și ACI hiperdens pe stânga. ASPECTS tomografia computerizată non-contrast (TCNC) – 10, hipodensități în parenchim nu se determină. Perfuzia TC la 30 min de la debut: F – *positive enhance integral* – sector albastru deschis de hipoperfuzie, G – Tmax – arie albastră descreșterea timpului de transit sangvin, H – permeabilitatea BHE este majorată în regiunea de hipoperfuzie cu risc majorat ușor de TH – 1,19 ml/mg/min, I – fluxul cerebral sangvin – sector negru/albastru de diminuare critică a fluxului, J – volumul cerebral sangvin diminuat important – zona violetă – regiunea mare de nucleu al infarctului, K – *mean slope of increase* – sector albastru de hipoperfuzie, L – timpul mediului de transit – zona roșie de majorare a timpului de trecere a sângelui cerebral de la arteră până la venă. M, N – TCNC peste 9 ore de la debut – formarea leziunii ischemice în bazinul ACM pe stânga cu hipodensitate vag delimitată, transformare hemoragică (TH) de tip PH1 (hematom parenchimos 1) pe baza lobului temporal medial cu erupere intraventriculară, single acut la minim în cornul posterior al ventriculului lateral stâng. O, P – control TCNC peste 5 zile, harta “*average image*” formată pe baza imaginilor pre-contrast – delimitare clară a leziunii ischemice în bazinul ACM pe stânga, edem masiv cu deplasarea structurilor medii cerebrale cu 13 mm spre dreapta.





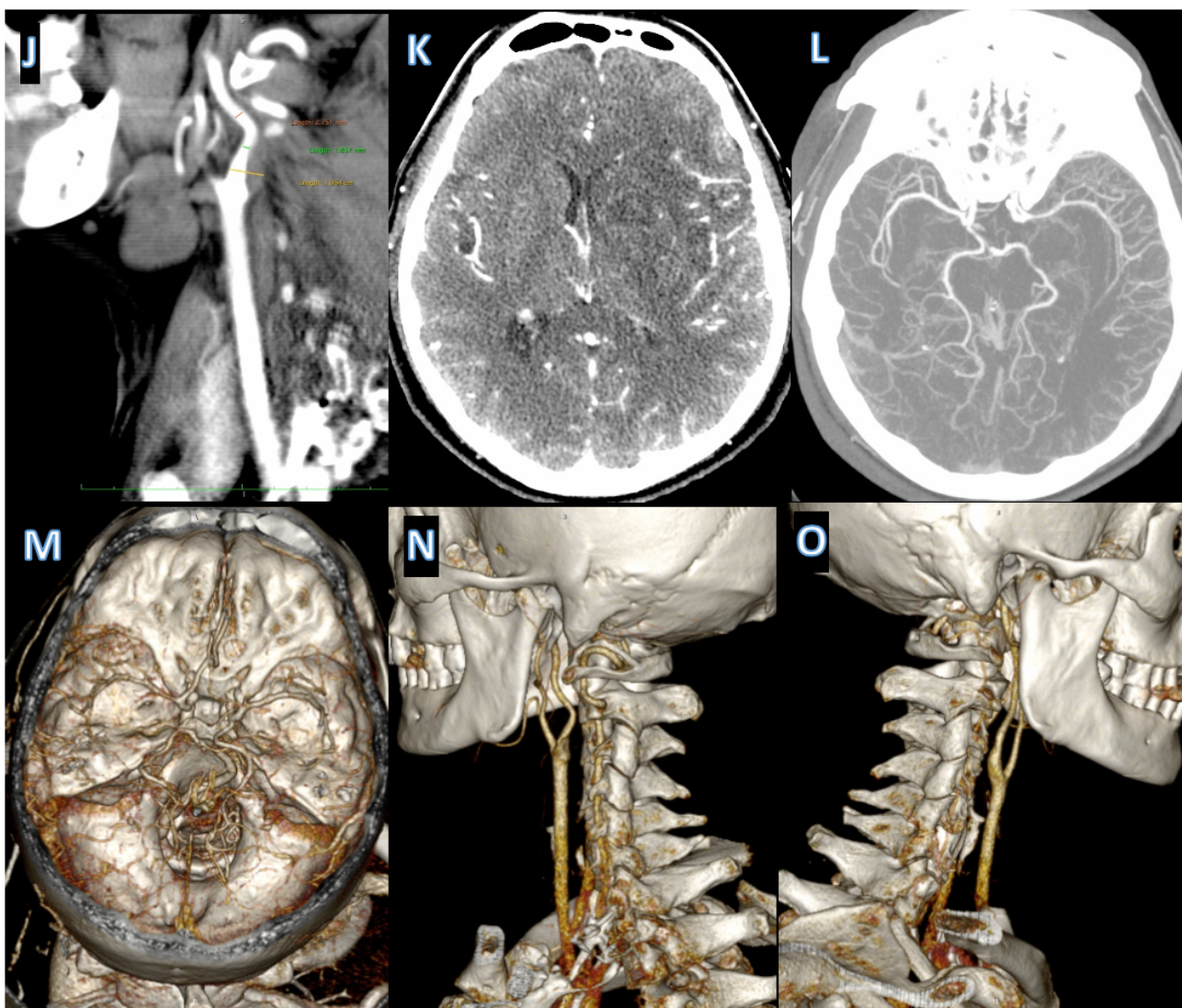


Figura 17. Același pacient, perfuzie prin tomografie computerizată de control și angiografie computer-tomografică a arterelor intra-extracraniene.

Notă. Cazul 21, bărbat, 45 de ani. Scorul NIHSS la externare – 12, mRS – 3. A-I – perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată peste 5 zile de la debut – delimitarea clară a leziunii ischemice în bazinul a.cerebrală medie pe stânga, edem masiv cu deplasarea structurilor medii cerebrale cu 13 mm spre dreapta. A - imagini perfuzionale pre-contrast, B, C – imagini axiale perfuzionale cu contrastarea dinamică simetrică, restabilirea vascularizării. D – fluxul cerebral sangvin diminuat în a.cerebrală medie pe stânga (arie întunecată), E – *time to peak* – sector de culoare roșie, F – *positive enhance integral* – sector mai întunecat în regiunea ganglionilor bazali. G – restabilirea volumului cerebral sangvin bilateral, H – timpul mediu de tranzit persistent accentuat și majorat în arie roșie, I – Tmax – circulație sangvină mai lentă în regiunea albastră. Angiografie prin tomografie computerizată a arterelor intra-extracraniene, control peste 10 zile de la debut – restabilirea permeabilității a.carotide interne și a.cerebrale medii. J – artera carotidă comună, bifurcația în internă și externă – placă ateromatoasă moale extinsă cu stenoză importantă a a.carotide interne pe dreapta. K, L – recanalizarea ramurilor arteriale intracerebrale, imagini axiale – primară și proiecție de intensitate maximă. M – imagine 3D cu vizualizarea poligonului Willis, N – arterele gâtului pe stânga, O – arterele gâtului pe dreapta.

**Transformare hemoragică (TH)** a fost diagnosticată la 25 (25,0%) de pacienți, inclusiv infarct hemoragic 1 (IH1) în 3 (3,0%) cazuri, infarct hemoragic 2 (IH2) în 6 (6,0%) cazuri, hematom parenchimos 1 (HP1) în 9 (9,0%) cazuri și hematom parenchimos 2 (HP2) în 7 (7,0%) cazuri. Edem cerebral s-a constatat la 52 (52,0%) de pacienți, în 28 (28,0%) de cazuri edemul a

fost local, în 19 (19,0%) cazuri – difuz moderat și în 5 (5,0%) cazuri – global (figura 18, 19). Deplasarea structurilor cerebrale medii a avut loc la 18 (18,0%) pacienți, în 11 (11,0%) cazuri ea a fost minimală ( $\leq 3$  mm) și în 7 (7,0%) cazuri accentuată ( $\geq 4$  mm), iar angajarea trunchiului cerebral s-a dezvoltat la 5 (5,0%) pacienți (figura 20).

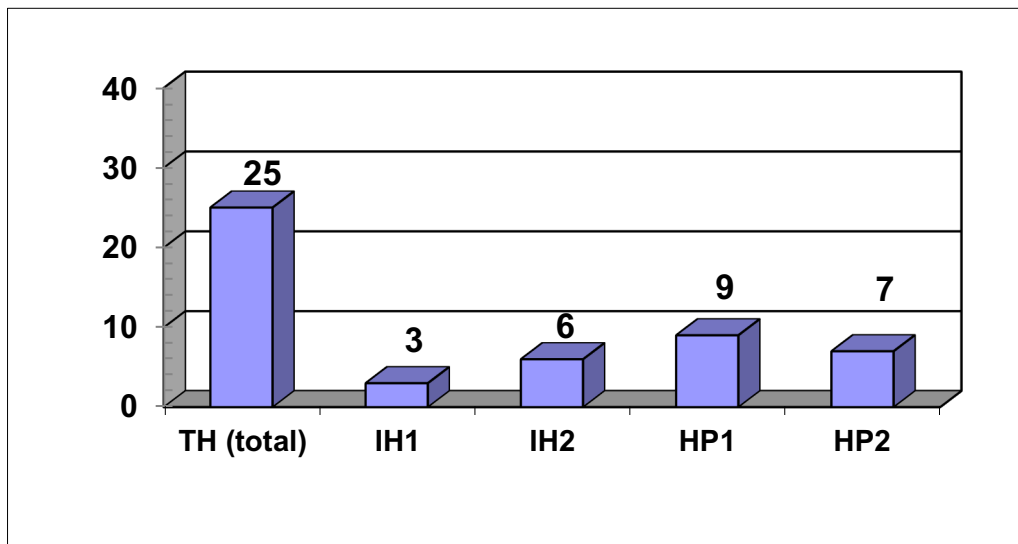


Figura 18. Frecvența transformării hemoragice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%).

Notă. TH- transformare hemoragică, IH - infarct hemoragic, HP- hematom parenchimatous

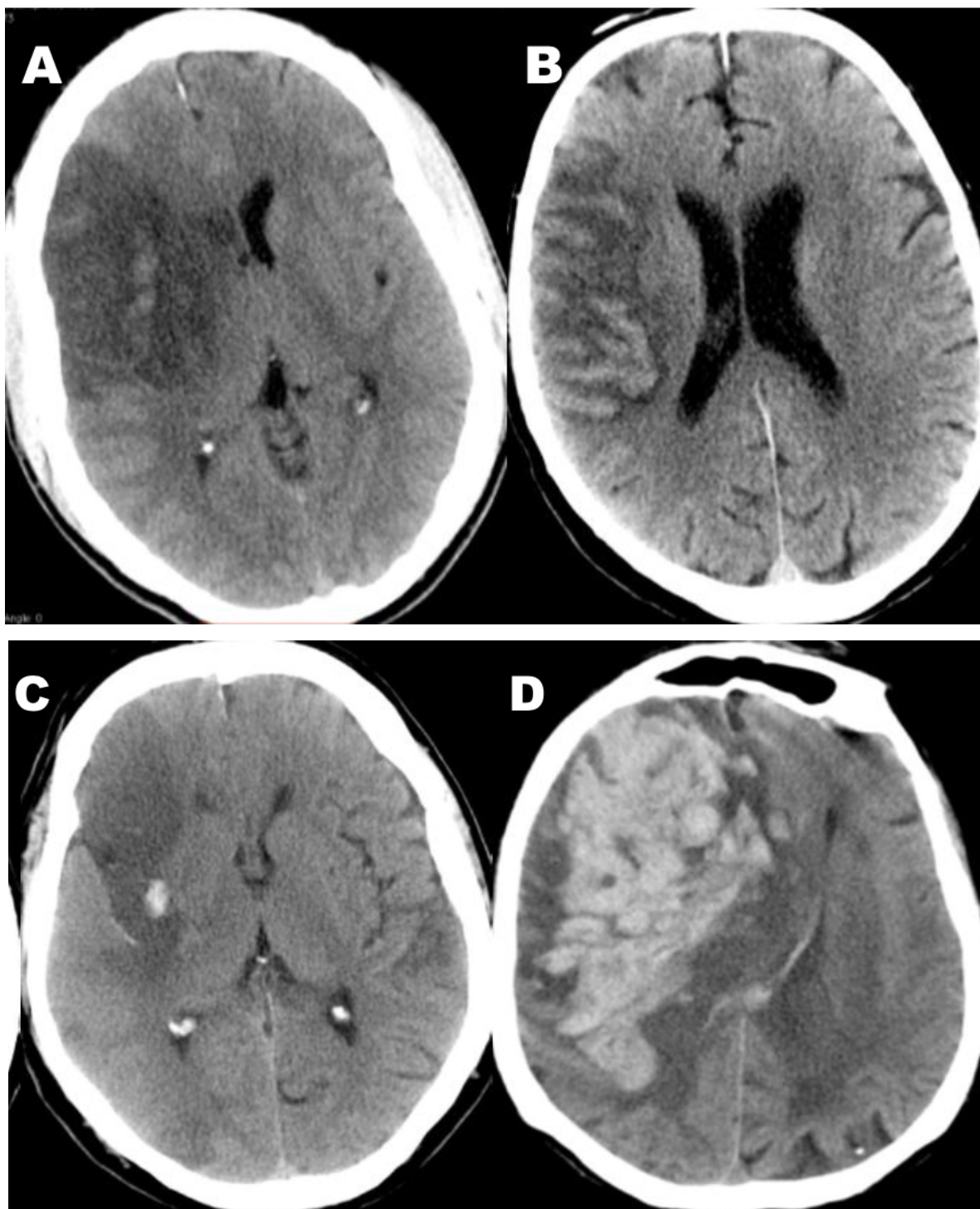
Nu au fost constatate diferențe semnificativ statistice în funcție de sex la pacienții cu AVCIA și TH (14 – 56,0% printre bărbați și 11 – 44,4% printre femei;  $p > 0,05$ ) și la pacienții cu AVCIA fără TH (40 – 53,3% printre bărbați și 35 – 46,7% printre femei;  $p > 0,05$ ). Valoarea medie a vârstei, de asemenea, era similară la pacienții cu AVCIA cu și fără TH ( $67,0 \pm 1,8$  ani și  $67,07 \pm 1,3$  ani, respectiv;  $p > 0,05$ ).

**Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată de control (secțiuni angiografice) - ADPTC (angiografie dinamică derivată din perfuzia prin tomografie computerizată).** PTC de control a fost efectuată în ziua a 2-a la 3 (3,0%) pacienți, în ziua a 3-a la 29 (29,0%) de pacienți, în ziua a 4-a la 40 (40,0%) de pacienți, în ziua a 5-a la 19 (19,0%) pacienți, în ziua a 6-a la 6 (6,0%) pacienți, în ziua a 7-a la 2 (2,0%) pacienți și în ziua a 8-a la 1 (1,0%) pacient.

Localizarea ocluziei arteriale la pacienții cu AVCIA este prezentată în tabelul 4. De menționat că la 25 (25,0%) de pacienți localizarea ocluziei arteriale a fost constatată la o singură arteră, la 12 (12,0%) pacienți – la 2 artere, la 6 (6,0%) pacienți – la 3 artere, la 3 (3,0%) pacienți – la 4 artere și la 1 (1,0%) pacient – la 5 artere.

Valoarea medie a scorului pentru severitatea trombului a constituit  $8,60 \pm 0,2$  puncte (de la 2 puncte până la 10 puncte). La 18 (18,0%) pacienți reperfuzia nu a fost constatată. Scorul

reperfuziei TICI 2b-3 (reperfuzie cu succes) a fost relevată la 42 (42,0%) de pacienți și scorul TICI 0-2a (reperfuzie insuficientă) – la 40 (40,0%) de pacienți (figura 21, 22, 23).



**Figura 19. Tipurile de transformare hemoragică.**

Notă. Tomografie computerizată non-contrast de control în faza subacută, tipurile de transformare hemoragică. A – pacientul B., 51 de ani, 3 zile după debutul hemiplegiei pe stânga. Transformare de tip infarct hemoragic 1 – hiperdensități mici peteșiale în centrul ischemiei ACM pe dreapta (arie hipodensă extinsă fronto-parietală și în ganglionii bazali, deplasarea controlaterală a structurilor mediane). B – Cazul 6, femeie 76 de ani, AVC la trezire, 10 zile după debutul simptomelor, infarct hemoragic 2 – hiperdensități confluențe fronto-parietale în AVC ischemic în bazinul ACM pe dreapta. Deces peste 19 zile în secția terapie intensivă. C - cazul 44, bărbat 60 de ani, 2 zile de la debutul hemiplegiei pe stânga, sopor. Hematom parenchimatous 1 – hiperdensitate omogenă de 5 mm în proiecția putamenului drept pe conturul median al

ischemiei în ACM dreapta, în proiecția arterelor lenticulostriate. D – cazul 82, femeie 85 de ani, dereglări de coagulare sangvină, Hematom parenchimos 2 – transformare hemoragică de tip hematom masiv care ocupă subtotal zona ischemiei în ACM dreaptă. Deces peste 2 zile în secția terapie intensivă.

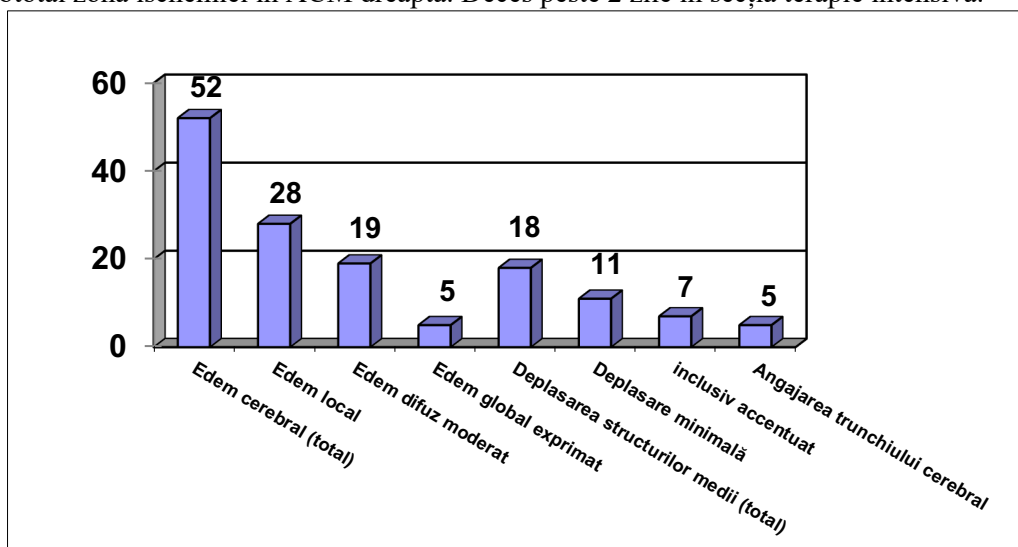


Figura 20. Frecvența edemului cerebral și a deplasării structurilor cerebrale medii la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%).

Tabelul 4. Localizarea ocluziei arteriale la pacienții cu AVCIA

Artera ocluzată	abs.	%
ACI	23	23,0
ACM-M1	25	25,0
AB	1	1,0
ACM-M2	18	18,0
ACM-M3	8	8,0
ACA	4	4,0
ACP	5	5,0
ACI și ACM-M1	5	5,0
ACI și ACP	1	1,0
ACM-M1 și ACM-M2	4	4,0
AB și ACP	1	1,0
ACM-M2 și ACM-M3	1	1,0
ACI, ACM-M1 și ACM-M2	3	3,0
ACI, ACM-M1 și ACA	1	1,0
ACM-M1, ACM-M2 și ACM-M3	2	2,0
ACI, ACM-M1, ACM-M2 și ACM-M3	2	2,0
ACI, ACM-M1, ACA și ACP	1	1,0
ACI, ACM-M1, ACM-M2, ACM-M3 și ACA	1	1,0

Notă. AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, ACM – artera cerebrală medie, ACI – artera carotidă internă, AB – artera bazilară, ACA - artera cerebrală anterioară, ACP - artera cerebrală posterioară.

**Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată de control (*mapping*).** Examenul de control a constatat următoarele zone vizibile de grad diferit de perfuzie a țesutului cerebral în faza subacută a ischemiei cerebrale, comparativ cu tabloul imagistic perfuzional la internare: hipoperfuzie critică de tip leziune ischemică constituită la 16 (16,0%) pacienți, hipoperfuzie de tip

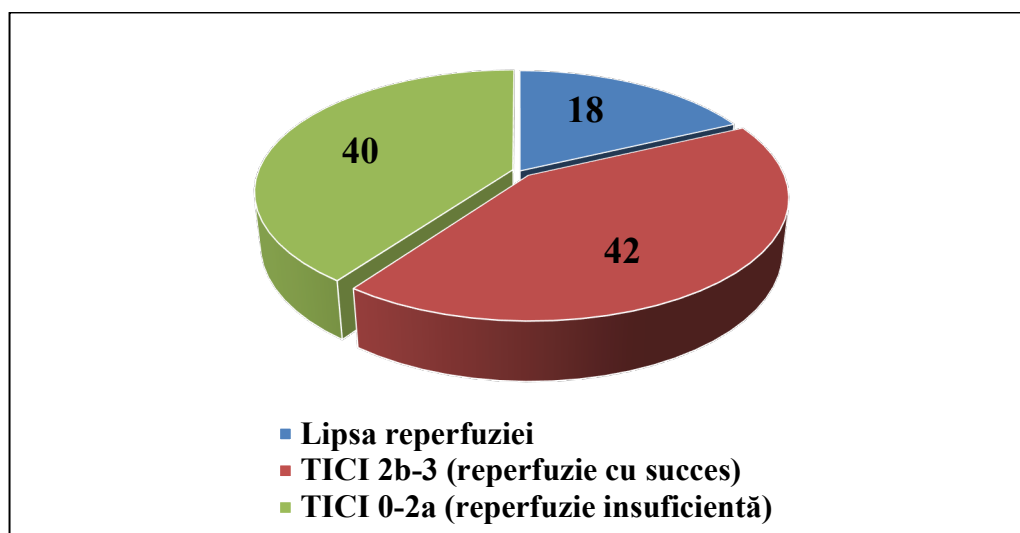


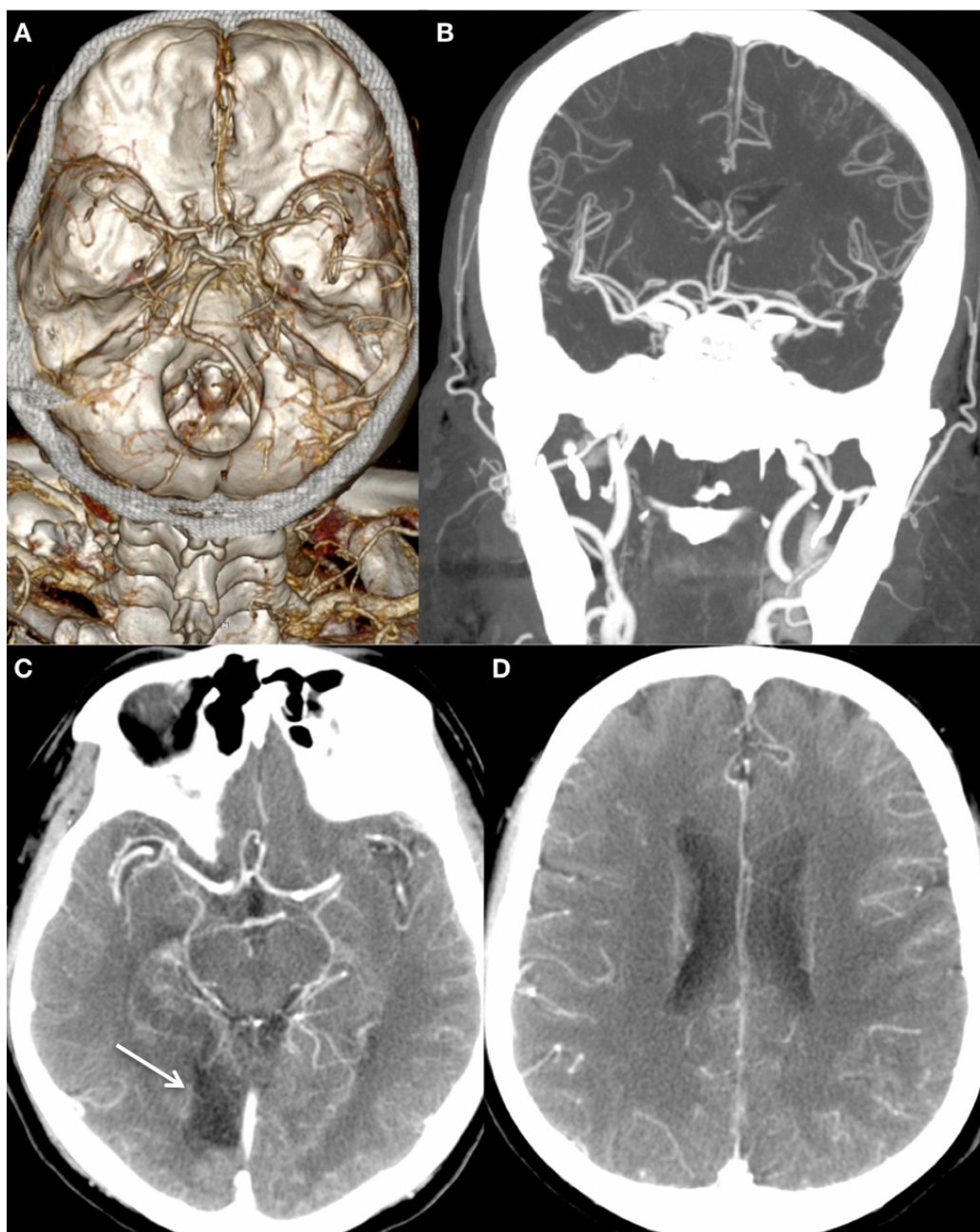
Figura 21. Frecvența reperfuziei conform scalei TICI la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut (%).

Notă. TICI - *Thrombolysis in Cerebral Infarction*.

penumbră persistentă la 2 (2,0%) pacienți, hiperperfuzie la 8 (8,0%) pacienți, normalizarea totală a perfuziei la 4 (4,0%) pacienți, formarea leziunii ischemice constituite cu persistența regiunilor de penumbră la 54 (54,0%) de pacienți, ischemie constituită cu sectoare de hiperperfuzie la 7 (7,0%) pacienți, leziune constituită cu normalizare parțială (o zonă din ischemia primară a restabilit parametrii perfuzionali) la 1 (1,0%) pacient, hipoperfuzie (penumbră persistentă) cu normalizarea parțială a perfuziei la 3 (3,0%) pacienți, hiperperfuzie cu normalizarea parțială a perfuziei la 3 (3,0%) pacienți, leziune constituită cu zone de penumbră persistentă și zone de normalizare la 1 (1,0%) pacient, penumbră persistentă cu hiperperfuzie și perfuzie normală la 1 (1,0%) pacient.

Din 100% de suprafață a bazinului ACM a emisferei afectate sau a bazinului VB (fiecare zonă ASPECTS sau posterior-ASPECTS era considerată egală cu 10%) au fost constatate următoarele valori medii: leziunea constituită –  $24,09 \pm 2,6\%$  (de la 0% până la 100%), penumbra persistentă –  $10,44 \pm 1,5\%$  (de la 0% până la 70%) și hiperperfuzia –  $3,17 \pm 1,0\%$  (de la 0% până la 70%). Pentru toate bazinele vasculare pe partea afectată a creierului supra/infratentorial "whole brain", 160 de zone/% (ACM (10 zone=100%) + ACA (1 zonă=10%) + VB (5 zone=50%) = 160%), acești parametri reprezentau, respectiv,  $25,51 \pm 2,7\%$  (de la 0% până la 100%),  $13,42 \pm 2,1\%$  (de la 0% până la 137%) și  $3,24 \pm 1,1\%$  (de la 0% până la 76%).

Valorile medii perfuzionale absolute și relative la PCT de control în leziunea constituită, penumbra persistentă, hiperperfuzie, emisfera afectată și emisfera controlaterală sunt prezentate în tabelul 5.



**Figura 22. Angiografie prin tomografie în ocluzia proximală a arterei cerebrale medii pe stânga, sechele ale accidentului vascular cerebral suportat în bazinul arterei cerebrale medie pe dreapta la un pacient cu stenoză severă a arterei carotide interne ipsilaterale.**

Notă. Cazul 36. Bărbat, 59 de ani. Pacientul a venit la INN pentru consultația medicului neurolog cu acuze tranzitorii apărute de 2 ori în săptămâna precedentă – afazia și pierderea sensibilității în piciorul drept. Suferă de HTA, diabet zaharat și ateroscleroză coronariană cu stentare în anamneză. Pe drum la USG a pierdut cunoștința, au apărut manifestările clinice de AVC – afazia, hemiplegia pe dreapta, NIHSS – 17. ATC și PTC în faza hiperacută la 20 de minute de la debutul simptomelor clinice. A, B – angiografie prin tomografie computerizată. C, D – angiografie timp-invariabilă derivată din PTC – ocluzia arterei cerebrale medii pe stânga, segmentul arterial M2, sechele ale AVC ischemic suportat în antecedente (săgeata albă) – stimul ischemic precedent, care a indus proces de precondiționare ischemică cerebrală. Colateralele leptomeningeale foarte bine dezvoltate cu vizualizarea arborelui vascular contrastat distal de locul ocluziei. Stenoză 75% a arterei carotide interne pe stânga la bifurcație. A fost aplicat tratament de tromboliză intravenoasă.

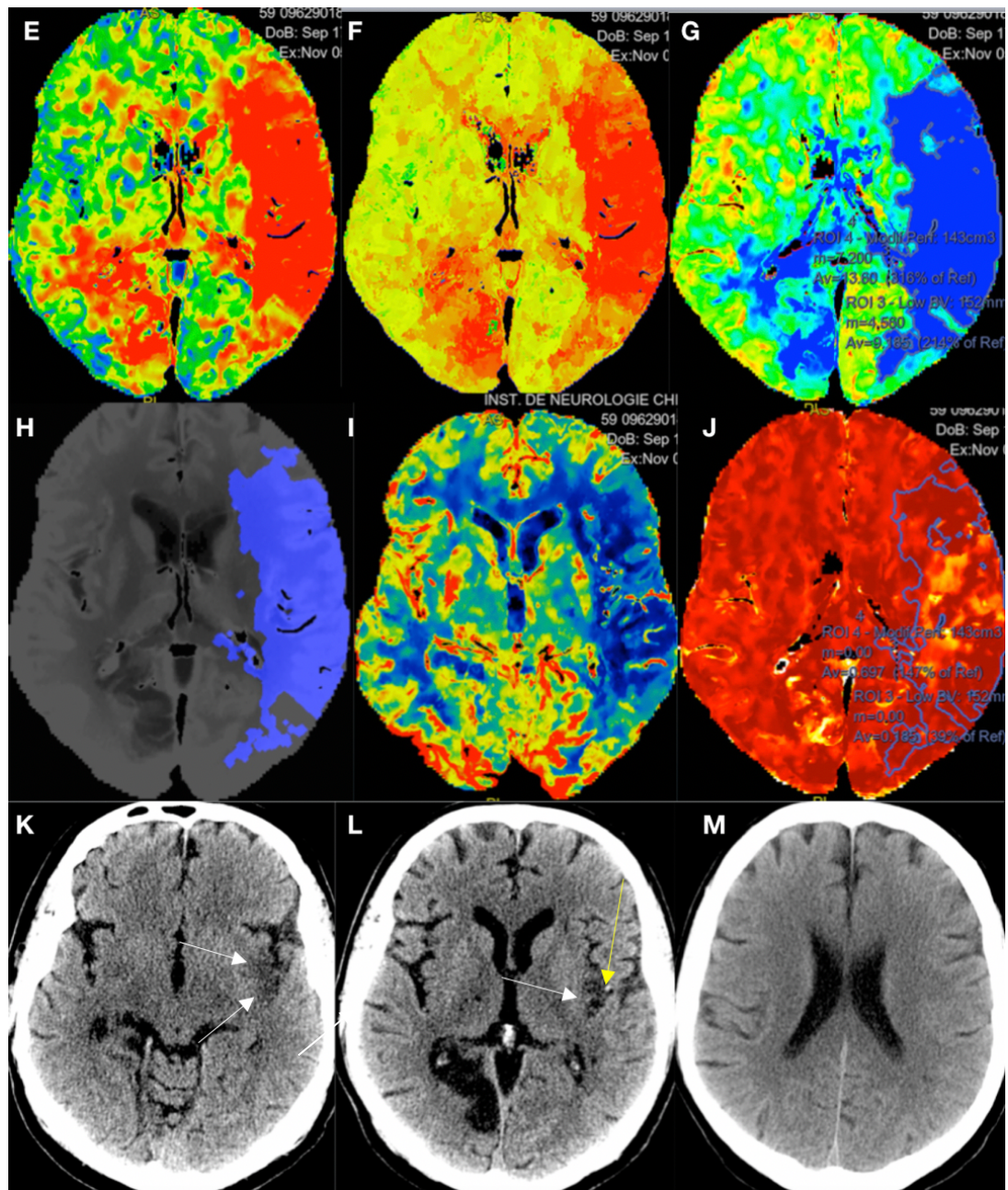


Figura 23. Același pacient în faza hiperacută – perfuzie prin tomografie de control în dinamică peste 2 zile.

Notă. Cazul 36. Bărbat, 59 de ani. La internare: NIHSS – 17. Tratat cu tromboliză intravenoasă. Perfuzie prin TC la 20 de minute de la debut. Hărțile perfuzionale cu hipoperfuzie în bazinul ACM pe stânga și în bazinul ACP pe dreapta în regiunea sechelelor AVC suportate în antecedente: E – MTT mărit (arii roșii), F – TTP mărit (zone roșii), G – Tmax mărit (zone albastre), H – harta automată „tissue classification” 175 ml penumbra (arie albastră), I – diminuarea fluxului cerebral sangvin (sector albastru întunecat), J – permeabilitatea barierei hemato-encefalice mică – 0,697 ml/100g/min (risc micșorat de transformare hemoragică). K, L, M – tomografia computerizată non-contrast peste 2 zile după tratamentul trombolitic, leziune constituită subcentimetrică în ½ dorsală a insulei pe stânga (săgeți albe) cu semnul de ACM M3 hiperdens adiacent insulei (săgeata galbenă), restabilirea subtotală a vascularizării în regiunea de penumbră vizualizată la internare – toată regiunea de penumbră la internare arată creier de densitate normală în imagini de control cu excepția leziunii constituite lacunare în insula stângă (săgeți albe). Rezultat clinic favorabil: NIHSS – 1, mRS – 1 la externare.

**Tratamentul și rezultatele clinice.** Tromboliza intravenoasă (TIV) a fost administrată la 8 (8,0%) pacienți, trombectomia – la 1 (1,0%) pacient, tratament conform Protocolului clinic

**Tabelul 5. Valorile medii perfuzionale (X±ES) absolute și relative (% din emisfera controlaterală) la Perfuzie TC de control în leziunea constituită, penumbra persistentă, zona de hiperperfuzie, emisfera afectată și emisfera controlaterală**

Indicatorul		Leziunea constituită	Penumbra persistentă	Hiperperfuzie	Emisfera afectată	Emisfera controlaterală
Tmax	absolut (sec)	9,67±0,4	9,40±0,3	3,94±0,2	6,29±0,2	4,98±0,09
	relativ (%)	198,90±8,5	193,38±8,2	78,85±3,2	129,73±4,3	-
MTT	absolut (sec)	14,47±0,6	14,67±0,5	7,42±0,3	10,30±0,3	8,45±0,2
	relativ (%)	170,80±7,6	172,58±6,9	85,60±3,4	121,66±3,1	-
CBV	absolut (ml/100g)	0,80±0,06	1,83±0,06	2,35±0,1	1,79±0,04	1,81±0,04
	relativ (%)	47,87±5,0	102,45±3,3	145,0±14,2	100,31±1,8	-
CBF	absolut (ml/100g/min)	7,0±0,6	10,70±0,5	23,37±1,0	15,39±0,4	17,28±0,4
	relativ (%)	41,41±3,7	65,22±2,8	141,70±5,0	91,19±2,0	-
TTP	absolut (sec)	20,19±0,7	19,05±0,5	13,82±0,6	16,30±0,3	14,57±0,3
	relativ (%)	141,69±4,4	134,40±3,9	93,00±2,9	113,33±2,2	-
PS	absolut (ml/100g/min)	0,68±0,1	0,85±0,09	0,73±0,2	0,60±0,05	0,47±0,02
	relativ (%)	137,11±17	183,35±19,4	159,30±29,2	131,47±7,4	-
MSI	absolut	0,43±0,05	0,64±0,03	1,37±0,1	0,85±0,03	0,92±0,03
	relativ (%)	45,85±3,6	71,18±2,9	155,10±7,1	93,63±2,2	-
PEI	absolut	0,01±0,0005	0,02±0,0006	0,03±0,001	0,02±0,002	0,02±0,002
	relativ (%)	42,11±3,4	81,32±3,2	140,65±6,3	97,31±1,4	-

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, CT – tomografie computerizată.

instituțional – la 88 (88,0%) de pacienți, TIV și trombectomia – la 2 (2,0%) pacienți, TIV și tratament conform Protocolului clinic instituțional – la 1 (1,0%) pacient.

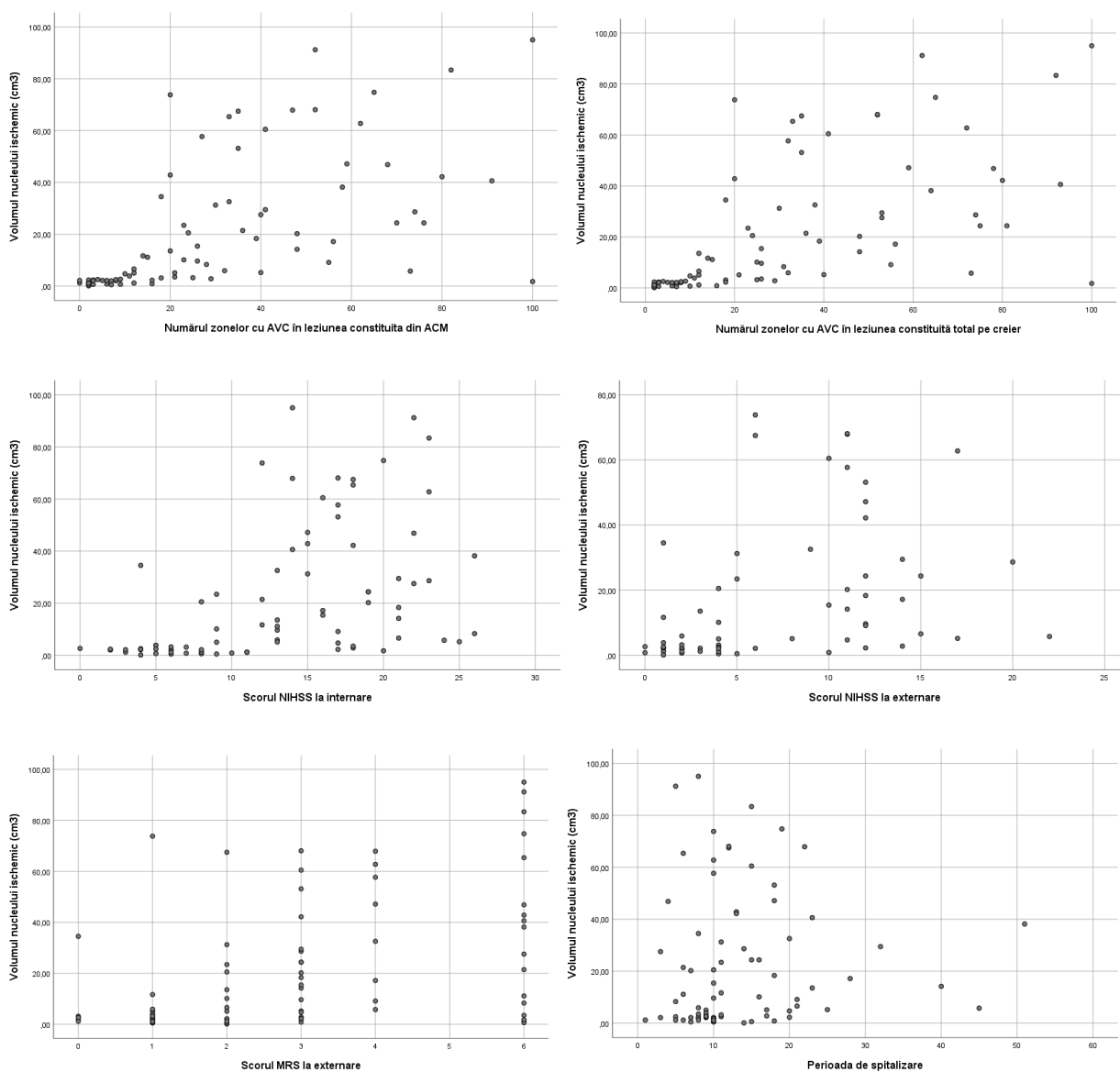
Valoarea medie a perioadei de spitalizare a constituit 11,74±0,9 zile (de la 1 zi până la 51 de zile. Proceduri intervenționale în timpul spitalizării nu au administrat 72 (72,0%) de pacienți. Au fost conectați la aparatul de respirație asistată 23 (23,0%) de pacienți, terapie hiperosmolară au administrat 19 (19,0%) pacienți, craniotomie decompresivă – 1 (1,0%) pacient, endrarterectomie sau stentarea arterelor cervicale – 5 (5,0%) pacienți și hemotransfuzii – 6 (6,0%) pacienți. De menționat, că 2 sau 3 proceduri intervenționale au administrat 21 (21,0%) de pacienți.

Cazurile incluse în studiul nostru s-au soldat cu următoarele manifestări: deces – 17 (17,0%) pacienți, valoarea medie a NIHSS la externare – 6,11±0,6 puncte, valoarea medie a mRS la externare – 2,53±0,2 puncte. Scorul mRS la externare a fost favorabil (0-2 puncte) în 54 (54,0%) de cazuri și nefavorabil (3-6 puncte) în 46 (46,0%) de cazuri. Printre pacienții rămași în viață la externare, 45 (54,2%) erau independenți fără asistență, 20 (24,1%) erau independenți cu asistență și 18 (21,7%) erau dependenți.

**Analizarea corelației dintre indicii de perfuzie cerebrală prin tomografie computerizată, volumul nucleului de infarct cerebral constituit și manifestările clinice.** Analiza de corelație a relevat că concomitent cu creșterea valorii dimensiunilor nucleului și penumbrei cresc valorile scorului NIHSS la internare, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din artera afectată, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier, perioadei de spitalizare, scorului NIHSS la externare și scorului mRS la externare. A fost



constată o asociere directă, puternică și statistic semnificativă a dimensiunii nucleului cu valorile numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazin arterial afectat ( $\rho=0,76$ ,  $p=0,000$ ) și numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier ( $\rho=0,76$ ,  $p=0,000$ ), o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă a dimensiunii nucleului cu valorile scorului NIHSS la internare ( $\rho=0,60$ ,  $p=0,000$ ), scorului NIHSS la externare ( $\rho=0,53$ ,  $p=0,000$ ) și scorului mRS la externare ( $\rho=0,48$ ,  $p=0,000$ ), o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă a dimensiunii nucleului cu valoarea perioadei de spitalizare ( $\rho=0,24$ ,  $p=0,032$ ) (figura 24).



**Figura 24. Analiza de corelație a dimensiunii nucleului ischemic cu valorile scorului NIHSS la internare, scorului NIHSS și scorului mRS la externare, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazin vascular afectat, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier și perioadei de spitalizare.**

Notă. NIHSS - *National Institutes of Health Stroke Scale*, AVC – accident vascular cerebral.

Așadar, cu cât sunt mai mari volumele nucleului și penumbrei, cu atât sunt mai nefavorabili indicatorii clinici: sunt mai mari scorurile NIHSS la internare și la externare, scorul mRS la externare, este mai mare leziunea constituită și perioada de spitalizare.

Scorul NIHSS la externare corelează invers proporțional cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic CBF (*cerebral blood flow*) ( $\rho=-0,31$ ,  $p=0,023$ ) și PEI (*positive enhancement integral*) ( $\rho=-0,29$ ,  $p=0,032$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic TTP (*time to peak*) ( $\rho=0,25$ ,  $p=0,043$ ) și PS (*permeability surface*) ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,001$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră Tmax ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,000$ ), MTT (*mean transit time*) ( $\rho=0,32$ ,  $p=0,002$ ), TTP ( $\rho=0,41$ ,  $p=0,000$ ) și PS ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,003$ ). Scorul mRS la externare corelează invers proporțional cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic CBV (*cerebral blood volume*) ( $\rho=-0,27$ ,  $p=0,042$ ), CBF ( $\rho=-0,30$ ,  $p=0,003$ ) și PEI ( $\rho=-0,27$ ,  $p=0,023$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic PS ( $\rho=0,23$ ,  $p=0,018$ ) și direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră Tmax ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,002$ ), MTT ( $\rho=0,21$ ,  $p=0,015$ ), TTP ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,000$ ), PS ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,000$ ).

Indicii clinici și imagistici comparativi la pacienții decedați și rămași în viață, la pacienții cu scor mRS la externare favorabil (0-2 puncte) și nefavorabil (3-6 puncte), la pacienții cu statut independent și dependent la externare sunt prezentați în tabelele 6, 7, 8, respectiv.

**Tabelul 6. Indicii clinici și imagistici comparativi (X±ES) la pacienții decedați și rămași în viață**

Indicatorul	Pacienți decedați (n=17)	Pacienți rămași în viață (n=83)	p
Scorul NIHSS la internare (puncte)	17,88±1,3	10,65±0,7	0,000
Scorul mRS la externare (puncte)	6,00±0,0	1,82±0,1	0,000
Volumul nucleului ischemic (cm <sup>3</sup> )	38,45±8,0	17,36±2,7	0,020
Volumul penumbrei (cm <sup>3</sup> )	95,45±13,5	60,28±6,2	0,019
Tmax absolută în emisfera afectată (sec)	8,05±0,5	6,85±0,2	0,017
CBV relativă în nucleu (%)	28,59±1,7	34,02±1,8	0,029
CBV relativă în emisfera afectată (%)	91,00±3,0	99,52±1,7	0,043
CBF relativă în emisfera afectată (%)	73,88±4,7	84,36±1,6	0,027
TTP absolută în emisfera afectată (sec)	17,67±0,8	15,79±0,3	0,006
PS absolută în penumbră (ml/100g/min)	1,94±0,4	1,13±0,1	0,010
PS relativă în penumbră (%)	403,35±75,5	259,00±24,5	0,044
PEI relativă în penumbră (%)	67,82±4,6	8,41±2,2	0,011
PEI relativă în emisfera afectată (%)	86,12±2,9	97,45±1,5	0,001
Numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din ACM	47,76±7,9	19,93±2,4	0,001
Numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier	51,65±8,0	20,60±2,5	0,000

Notă. NIHSS - *National Institutes of Health Stroke Scale*, mRS - *modified Rankin scale*, AVC - *accident vascular cerebral*, ACM - *artera cerebrala medie*, CBV *cerebral blood volume*, CBF - *cerebral blood flow*, TTP - *time to peak*, PS - *permeability surface*, PEI - *positive enhancement integral*.

Tabelul 7. Indicii clinici și imagistici comparativi (X±ES) la pacienții cu scor mRS la externare favorabil și nefavorabil

Indicatorul	Pacienți cu scor mRS la externare favorabil (n=54)	Pacienți cu scor mRS la externare nefavorabil (n=46)	p
Scorul NIHSS la internare (puncte)	7,13±0,6	17,46±0,7	0,000
Scorul NIHSS la externare (puncte)	2,70±0,3	12,45±0,8	0,000
Volumul nucleului ischemic (cm <sup>3</sup> )	10,28±3,0	30,68±4,1	0,000
Volumul penumbrei (cm <sup>3</sup> )	47,99±7,6	86,64±7,8	0,000
Tmax absolută în penumbră (sec)	10,17±0,3	11,46±0,2	0,001
Tmax relativă în penumbră (%)	222,82±10,5	251,57±8,5	0,005
Tmax absolută în emisfera afectată (sec)	6,56±0,3	7,63±0,3	0,003
Tmax relativă în emisfera afectată (%)	142,69±7,4	165,37±6,3	0,002
MTT absolută în emisfera afectată (sec)	10,69±0,4	11,99±0,4	0,017
MTT relativă în emisfera afectată (%)	133,09±5,2	148,76±5,1	0,008
CBV absolută în nucleu (ml/100g)	0,67±0,04	0,54±0,03	0,022
CBV relativă în nucleu (%)	37,68±2,4	9,20±1,6	0,003
CBV relativă în emisfera afectată (%)	101,20±2,0	94,39±1,1	0,037
CBF absolută în nucleu (ml/100g/min)	4,78±0,3	3,81±0,3	0,005
CBF relativă în nucleu (%)	31,24±2,2	23,60±2,0	0,003
CBF relativă în emisfera afectată (%)	87,89±1,9	76,35±2,3	0,000
TTP absolută în penumbră (sec)	18,81±0,4	21,06±0,5	0,001
TTP relativă în penumbră (%)	134,38±3,0	148,76±3,3	0,002
TTP absolută în emisfera afectată (sec)	15,43±0,4	16,9±0,4	0,005
TTP relativă în emisfera afectată (%)	111,07±1,9	110,00±2,8	0,011
PS absolută în nucleu (ml/100g/min)	0,50±0,1	1,14±0,2	0,029
PS absolută în penumbră (ml/100g/min)	0,92±0,1	1,66±0,2	0,001
PS relativă în penumbră (%)	228,94±28,1	345,02±39,9	0,012
PS absolută în emisfera afectată (ml/100g/min)	0,58±0,05	0,93±0,09	0,000
PS relativă în emisfera afectată (%)	138,72±9,9	203,59±26,2	0,002
PEI absolută în nucleu	0,03±0,01	0,01±0,0002	0,007
PEI relativă în nucleu (%)	40,26±3,9	26,40±1,6	0,001
PEI relativă în penumbră (%)	83,66±3,1	73,93±2,5	0,001
PEI relativă în emisfera afectată (%)	99,83±2,0	90,46±1,8	0,000
Numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazinul arterial afectat	8,70±1,3	43,39±4,0	0,000
Numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier	8,83±1,3	45,89±4,1	0,000
Perioadei de spitalizare (zile)	8,35±0,6	15,72±1,5	0,000

Notă. ACM – artera cerebrală medie, VB – vertebro-bazilar, AVC – accident vascular cerebral, MTT – mean transit time, CBV cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – modified Rankin scale.

Tabelul 8. **Indicii clinici și imagistici comparativi (X±ES) la pacienții cu statut independent și dependent la externare**

Indicatorul	Pacienți cu statut independent la externare (n=65)	Pacienți cu statut dependent la externare (n=18)	p
Scorul NIHSS la internare (puncte)	8,65±0,7	17,89±1,0	0,000
Scorul NIHSS la externare (puncte)	4,09±0,5	13,39±0,8	0,000
Scorul mRS la externare (puncte)	1,38±0,1	3,39±0,1	0,000
Volumul nucleului ischemic (cm <sup>3</sup> )	12,59±2,9	29,99±5,2	0,001
Volumul penumbrei (cm <sup>3</sup> )	50,69±6,7	92,78±12,7	0,001
Tmax relativă în nucleu (%)	200,71±10,8	239,82±16,6	0,040
Tmax absolută în penumbră (sec)	10,33±0,3	11,60±0,3	0,011
Tmax relativă în penumbră (%)	224,36±8,9	261,83±10,9	0,005
Tmax relativă în emisfera afectată (%)	144,37±6,4	164,78±8,0	0,027
MTT absolută în penumbră (sec)	16,42±0,4	18,35±0,6	0,010
MTT relativă în penumbră (%)	207,56±7,4	234,11±10,3	0,046
MTT absolută în emisfera afectată (sec)	10,76±0,3	12,16±0,6	0,047
MTT relativă în emisfera afectată (%)	133,08±4,4	152,61±6,5	0,010
CBF absolută în nucleu (ml/100g/min)	4,65±0,3	3,70±0,5	0,022
CBF relativă în nucleu (%)	29,64±1,8	21,94±2,6	0,015
CBF relativă în emisfera afectată (%)	86,62±1,8	76,22±2,8	0,001
TTP absolută în nucleu (sec)	19,23±0,5	22,52±0,8	0,002
TTP relativă în nucleu (%)	135,09±4,4	165,00±9,8	0,009
TTP absolută în penumbră (sec)	19,05±0,4	21,65±0,5	0,002
TTP relativă în penumbră (%)	135,90±2,8	154,72±4,9	0,002
TTP absolută în emisfera afectată (sec)	15,45±0,3	17,04±0,6	0,025
TTP relativă în emisfera afectată (%)	111,82±1,8	121,39±3,7	0,019
PS absolută în nucleu (ml/100g/min)	0,56±0,1	1,43±0,4	0,009
PS relativă în nucleu (%)	139,71±32,8	228,82±55,2	0,020
PS absolută în penumbră (ml/100g/min)	0,98±0,1	1,66±0,3	0,026
PS absolută în emisfera afectată (ml/100g/min)	0,60±0,05	0,99±0,1	0,002
PS relativă în emisfera afectată (%)	141,09±8,9	257,44±63,0	0,016
PEI relativă în nucleu (%)	37,51±3,2	25,71±2,4	0,013
PEI absolută în emisfera afectată	0,04±0,01	0,02±0,0008	0,038
PEI relativă în emisfera afectată (%)	99,35±1,7	90,56±2,8	0,007
Numărul zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazinul arterial afectat	13,48±2,1	43,22±4,9	0,000
Numărul zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier	13,69±2,2	45,56±5,1	0,000
Perioada de spitalizare (zile)	10,00±0,8	17,83±2,4	0,000

Notă. ACM – artera cerebrală medie, VB – vertebro-bazilar, AVC – accident vascular cerebral, MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – modified Rankin scale.

Astfel, corelația clinico-imagistică a constatat că pacienții decedați, comparativ cu pacienții rămași în viață, prezentau valori semnificativ statistic mai mari ale scorului NIHSS la internare, volumului nucleului ischemic, volumului penumbrei, PS absolute și relative în penumbră, Tmax

absolute în emisfera afectată, TTP absolute în emisfera afectată, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazin vascular afectat, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier și valori semnificativ statistic mai mici ale CBV relative în nucleu și în emisfera afectată, CBF relative în emisfera afectată, PEI relative în penumbră și în emisfera afectată.

Pacienții cu scor mRS la externare favorabil, comparativ cu cei cu scor mRS la externare nefavorabil, prezentau valori semnificativ statistic mai mici ale scorului NIHSS la internare și la externare, volumului nucleului ischemic, volumului penumbrei, Tmax absolute și relativă în penumbră și în emisfera afectată, MTT absolute și relative în emisfera afectată, TTP relative în penumbră, TTP absolute și relative în emisfera afectată, PS absolute în nucleu, PS absolute și relative în penumbră, PS absolute și relative în emisfera afectată, MSI absolute și relative în nucleu, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din ACM, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier, perioadei de spitalizare și valori semnificativ statistic mai mari ale CBV absolute și relative în nucleu, CBV relative și în emisfera afectată, CBF absolute și relative în nucleu, CBF relative în emisfera afectată, PEI absolute și relative în nucleu, PEI relative în penumbră și în emisfera afectată.

Persoanele cu statut independent la externare, comparativ cu pacienții cu statut dependent la externare, prezentau valori semnificativ statistic mai mici ale scorului NIHSS la internare și la externare, scorului mRS la externare, volumului nucleului ischemic, volumului penumbrei, Tmax relativă în nucleu și în emisfera afectată, Tmax absolută și relativă în penumbră, TTP absolută și relativă în nucleu, MTT absolută și relativă în penumbră și în emisfera afectată, TTP absolută și relativă în penumbră și în emisfera afectată, PS absolută și relativă în nucleu și în emisfera afectată, PS absolută în penumbră, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazin arterial afectat, numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier, perioadei de spitalizare și valori semnificativ statistic mai mari ale CBF absolută în nucleu, CBF relativă în nucleu și în emisfera afectată, PEI relativă în nucleu, PEI absolută și relativă în emisfera afectată.

Valorile parametrilor perfuzionali la pacienții decedați, la pacienții cu scor mRS la externare nefavorabil și la pacienții cu statut dependent la externare sunt prezentate în tabelul 9.

Scorul NIHSS la externare corelează invers proporțional cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic CBF ( $\rho=-0,31$ ,  $p=0,010$ ) și PEI ( $\rho=-0,29$ ,  $p<0,019$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic TTP ( $\rho=0,25$ ,  $p=0,015$ ) și PS ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,002$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră Tmax ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,000$ ), MTT ( $\rho=0,32$ ,  $p=0,001$ ), TTP ( $\rho=0,41$ ,  $p=0,000$ ) și PS ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,001$ ). Scorul mRS la externare corelează invers proporțional cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic CBV ( $\rho=-0,27$ ,  $p=0,023$ ), CBF ( $\rho=-0,30$ ,  $p<0,018$ ) și PEI ( $\rho=-0,27$ ,  $p=0,022$ ), direct cu

**Tabelul 9. Parametrii perfuzionali (X±ES) la pacienții decedați, la pacienții cu scor mRS la externare nefavorabil și la pacienții cu statut dependent la externare**

<b>Indicatorul</b>	<b>Pacienți decedați (n=17)</b>	<b>Pacienți cu mRS nefavorabil la externare (n=46)</b>	<b>Pacienți cu statut dependent la externare (n=18)</b>
Scorul NIHSS la internare (puncte)	≥8	≥4	≥10
Scorul NIHSS la externare (puncte)	-	≥1	≥9
Scorul mRS la externare (puncte)	6	≥2	≥3
Volumul nucleului ischemic (cm <sup>3</sup> )	≥0,63	≥0,12	≥0,87
Volumul penumbrei (cm <sup>3</sup> )	≥2,18	≥2,18	≥18,37
Tmax absolută în nucleu (sec)	≥6,66	≥6,06	≥6,06
Tmax relativă în nucleu (%)	≥133	≥133	≥138
Tmax absolută în penumbră (sec)	≥8,15	≥8,15	≥9,13
Tmax relativă în penumbră (%)	≥115	≥115	≥192
Tmax absolută în emisfera afectată (sec)	≥5,12	≥4,08	≥4,08
Tmax relativă în emisfera afectată (%)	≥106	≥103	≥103
MTT absolută în nucleu (sec)	≥7,31	≥6,18	≥6,18
MTT relativă în nucleu (%)	≥83	≥74	≥74
MTT absolută în penumbră (sec)	≥11,18	≥11,18	≥12,43
MTT relativă în penumbră (%)	≥119	≥119	≥176
MTT absolută în emisfera afectată (sec)	≥7,61	≥6,86	≥6,86
MTT relativă în emisfera afectată (%)	≥97	≥97	≥97
CBV absolută în nucleu (ml/100g)	≥0,27	≥0,21	≥0,21
CBV relativă în nucleu (%)	≥17	≥9	≥11
CBV absolută în penumbră (ml/100g)	≥0,66	≥0,66	≥0,85
CBV relativă în penumbră (%)	≥63	≥52	≥52
CBV absolută în emisfera afectată (ml/100g)	≥0,99	≥0,99	≥1,09
CBV relativă în emisfera afectată (%)	≥66	≥66	≥67
CBF absolută în nucleu (ml/100g/min)	≥1,98	≥1,75	≥1,85
CBF relativă în nucleu (%)	≥11	≥9	≥9
CBF absolută în penumbră (ml/100g/min)	≥3,63	≥3,41	≥3,41
CBF relativă în penumbră (%)	≥29	≥29	≥29
CBF absolută în emisfera afectată (ml/100g/min)	≥6,79	≥6,79	≥8,64
CBF relativă în emisfera afectată (%)	≥40	≥40	≥42
TTP absolută în nucleu (sec)	≥9,35	≥9,35	≥13,16
TTP relativă în nucleu (%)	≥106	≥98	≥110
TTP absolută în penumbră (sec)	≥9,81	≥9,81	≥18,68
TTP relativă în penumbră (%)	≥102	≥102	≥121
TTP absolută în emisfera afectată (sec)	≥9,33	≥9,33	≥13,86
TTP relativă în emisfera afectată (%)	≥58	≥58	≥100
PS absolută în nucleu (ml/100g/min)	≥0,10	≥0,01	≥0,01
PS relativă în nucleu (%)	≥7	≥7	≥25
PS absolută în penumbră (ml/100g/min)	≥0,46	≥0,23	≥0,23
PS relativă în penumbră (%)	≥53	≥53	≥59
PS absolută în emisfera afectată (ml/100g/min)	≥0,35	≥0,27	≥0,27
PS relativă în emisfera afectată (%)	≥84	≥72	≥72
MSI absolută în nucleu	≥0,13	≥0,13	≥0,14
MSI relativă în nucleu (%)	≥16	≥11	≥11
MSI absolută în penumbră	≥0,26	≥0,26	≥0,28

MSI relativă în penumbră (%)	≥35	≥32	≥32
MSI absolută în emisfera afectată	≥0,41	≥0,37	≥0,37
MSI relativă în emisfera afectată (%)	≥45	≥45	≥59
PEI absolută în nucleu	≥0,01	≥0,01	≥0,01
PEI relativă în nucleu (%)	≥14	≥6	≥12
PEI absolută în penumbră	≥0,01	≥0,01	≥0,01
PEI relativă în penumbră (%)	≥27	≥27	≥45
PEI absolută în emisfera afectată	≥0,01	≥0,01	≥0,01
PEI relativă în emisfera afectată (%)	≥63	≥61	≥61
Numărul zonelor cu AVC în leziunea constituită din bazinul arterial afectat	≥0	≥0	≥0
Numărul zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier	≥3	≥0	≥0
Perioada de spitalizare (zile)	≥3	≥2	≥2

Notă. ACM – artera cerebrală medie, VB – vertebro-bazilar, AVC – accident vascular cerebral, MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – modified Rankin scale.

valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic PS ( $\rho=0,23$ ,  $p<0,018$ ) și direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră Tmax ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,001$ ), MTT ( $\rho=0,21$ ,  $p=0,034$ ), TTP ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,000$ ), PS ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,000$ ).

### 3.2. Determinarea spectrului de factori imagistici susceptibili pentru prognozarea precoce a transformării hemoragice a infarctului cerebral ischemic

În lotul general de studiu 25 (25,0%) de pacienți cu AVC ischemic acut (AVCIA) au dezvoltat transformare hemoragică (TH). Deși a fost determinată o tendință de creștere a numărului de bărbați cu AVCIA și TH, comparativ cu bărbații cu AVCIA fără TH (14 – 56,0% și 40 – 53,3%, respectiv;  $p>0,05$ ), și o tendință de creștere a numărului de femei cu AVCIA fără TH, comparativ cu femeile cu AVCIA și TH (35 – 46,7% și 11 – 44,4%, respectiv;  $p>0,05$ ), aceste diferențe nu au demonstrat certitudine statistică.

**Factorii de risc (FR).** Pacienții cu AVCIA cu și fără TH erau similari în funcție de fiecare FR în parte: HTA – 25 (100,0%) și 73 (97,3%), respectiv ( $p>0,05$ ), afecțiuni ale arterelor coronariene sau alte maladii cardiovasculare – 24 (96,0%) și 62 (82,7%), respectiv ( $p>0,05$ ), fibrilație atrială – 14 (56,0%) și 32 (42,7%), respectiv ( $p>0,05$ ), obezitate de diferit grad – 7 (28,0%) și 14 (18,7%), respectiv ( $p>0,05$ ), hiperlipidemie – 7 (28,0%) și 13 (17,3%), respectiv ( $p>0,05$ ), atac ischemic tranzitoriu în antecedente – 1 (4,0%) și 8 (10,7%), respectiv ( $p>0,05$ ), tabagism – 2 (8,0%) și 6 (8,0%), respectiv ( $p>0,05$ ) și migrenă – 0 (0%) și 1 (1,3%), respectiv ( $p>0,05$ ). Doar diabetul zaharat era la limita certitudinii statistice – 10 (40,0%) pacienți cu AVCIA și TH și 15 (20,0%) pacienți cu AVCIA fără TH ( $p=0,62$ ).

Analiza în funcție de numărul de FR la fiecare subiect a constatat la pacienții cu AVCIA fără TH o prevalență semnificativ statistic mai mare a unui FR (8 – 10,7% și 0 - 0%, respectiv;  $p=0,004$ ) și a 2 FR (12 – 16,0% și 1 – 4,0%, respectiv;  $p=0,023$ ). Frecvențele prezenței a 3 FR (11 – 44,0% și 35 – 46,7%, respectiv;  $p=0,189$ ), 4 FR (10 – 40,0% și 15 – 20,0%, respectiv;  $p=0,057$ ), 5 FR (3 – 12,0% și 3 – 4,0%, respectiv;  $p=0,133$ ) și 6 FR (0 – 0% și 2 – 2,7%, respectiv;  $p>0,298$ ) erau similare la pacienții cu AVCIA cu și fără TH. Cu toate acestea, frecvența a 1-3 FR era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVCIA fără TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA cu TH (55 – 73,4% și 12 – 48,0%, respectiv;  $p=0,032$ ), iar frecvența a 4-6 FR era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVCIA cu TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH (13 – 52,0% și 20 – 26,6%, respectiv;  $p=0,028$ ) (figura 25).

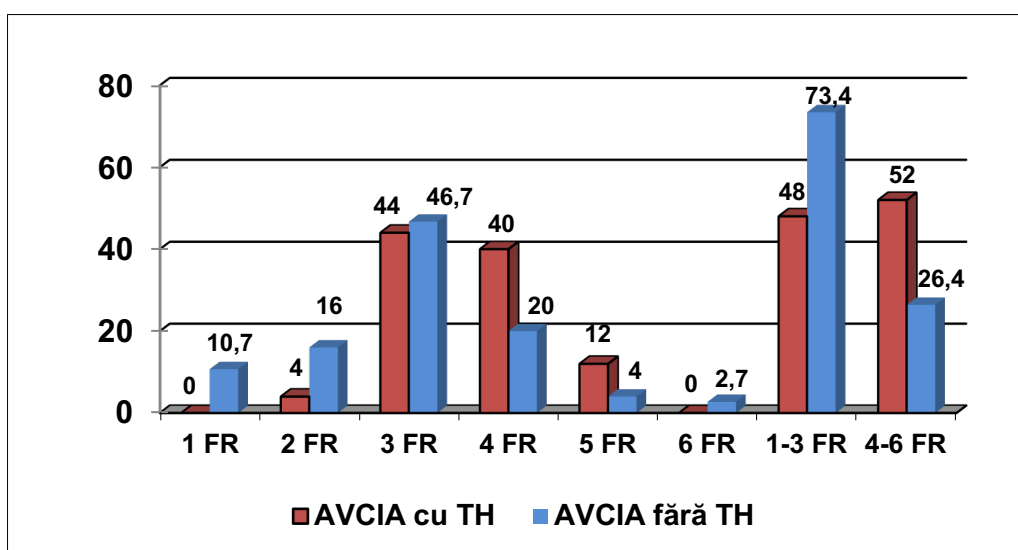


Figura 25. Numărul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără transformare hemoragică (%).

Notă. AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, TH – transformare hemoragică.

Pacienții din ambele subloturi de studiu au administrat o medicație antihipertensivă similară până la AVCIA actual, atât în aspect general (11 – 44,0% pacienți cu AVCIA cu TH și 36 – 48,0% pacienți cu AVCIA fără TH;  $p=0,123$ ), cât și în aspect particular în funcție de indicații concrete: antiagregante – 8 (32,0%) pacienți cu AVCIA cu TH și 30 (40,0%) pacienți cu AVCIA fără TH ( $p=0,232$ ) și anticoagulante – 3 (12,0%) pacienți cu AVCIA cu TH și 6 (8,0%) pacienți cu AVCIA fără TH ( $p=0,211$ ).

**Timpul de la debutul simptomelor clinice până la examenul imagistic.** Pacienții din ambele subloturi de studiu nu s-au deosebit semnificativ statistic în funcție de valoarea medie a perioadei de adresare până la efectuarea examenului imagistic (201,74±57,0 minute la pacienții cu AVCIA cu TH și 214,14±23,0 minute la pacienții cu AVCIA fără TH;  $p=0,235$ ). Pacienții cu AVCIA cu și fără TH erau similari și în funcție de perioada de timp categorizată în ore: 0-3 ore –



17 (68,0%) și 42 (56,0%), respectiv ( $p=0,125$ ), 3-6 ore – 3 (12,0%) și 12 (16,0%), respectiv ( $p=0,225$ ), 6-12 ore – 2 (8,0%) și 12 (16,0%), respectiv ( $p=0,098$ ), 12-24 ore – 1 (4,0%) și 0 (0%), respectiv ( $p=0,324$ ), *wake-up* – 1 (4,0%) și 7 (9,3%), respectiv ( $p=0,443$ ) și debut necunoscut – 1 (4,0%) și 2 (2,7%), respectiv ( $p=0,564$ ) (tabelul 10).

Tabelul 10. Timpul de la debutul simptomelor clinice până la examenul imagistic la pacienții cu AVCIA cu și fără transformare hemoragică

Perioada de timp de la debut până la examenul imagistic	Pacienții cu AVCIA și TH		Pacienții cu AVCIA fără TH		p
	abs.	%	abs.	%	
0-3 ore	17	68,0	42	56,0	NS
3-6 ore	3	12,0	12	16,0	NS
6-12 ore	2	8,0	12	16,0	NS
12-24 ore	1	4,0	-	-	NS
<i>wake-up</i>	1	4,0	7	9,3	NS
Debut necunoscut	1	4,0	2	2,7	NS

Notă. AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, TH – transformare hemoragică.

**Manifestările clinice.** Printre manifestările clinice principale, doar frecvența afaziei/disfaziei era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVCIA cu TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH: 24 (96,0%) și 56 (74,7%), respectiv ( $p=0,034$ ). Celelalte manifestări clinice, deși aveau o tendință de creștere la pacienții cu AVCIA cu TH, nu au atins certitudine statistică: hemiplegie/hemipareză – 24 (96,0%) și 61 (81,3%), respectiv ( $p=0,132$ ), neglect – 8 (32,0%) și 10 (13,3%), respectiv ( $p=0,098$ ), hemisindrom senzitiv – 10 (40,0%) și 37 (49,3%), respectiv ( $p=0,554$ ) și dereglări de câmp vizual – 7 (28,0%) și 19 (25,3%), respectiv ( $p=0,887$ ).

Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic nici în funcție de numărul manifestărilor clinice: 1-3 manifestări clinice prezentau 17 (68,0%) pacienți cu AVCIA și TH și 62 (82,6%) de pacienți cu AVCIA fără TH ( $p=0,098$ ), iar 4-5 manifestări clinice – 8 (32,0%) pacienți cu AVCIA și TH și 13 (17,4%) pacienți cu AVCIA fără TH ( $p=0,125$ ).

La internare, scorul NIHSS ( $16,28 \pm 1,2$  puncte și  $10,41 \pm 0,8$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ) era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVCIA cu TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH.

**Tomografie computerizată non-contrast (TCNC).** Evaluarea atrofiei cerebrale nu a constatat diferențe semnificative statistic în subploturile de pacienți cu sau fără TH. Conform scalei ACG (atrofie corticală globală) pentru aprecierea atrofiei corticale globale, ACG 0 a fost relevată la 4 (16,0%) și 12 (16,0%) pacienți, respectiv ( $p=0,989$ ), ACG de gradul 1 – la 13 (52,0%) și 38 (50,7%) de pacienți ( $p=0,898$ ), ACG de gradul 2 – la 8 (32,0%) și 24 (32,0%) de pacienți ( $p=0,989$ ) și ACG de gradul 3 – la 0 (0%) și 1 (1,3%) pacient ( $p=0,987$ ), respectiv. Conform scorului Koedam pentru atrofie parietală, gradul 0 a fost constatat la 4 (16,0%) și 14 (18,7%)

pacienți ( $p=0,878$ ), gradul 1 – la 8 (32,0%) și 36 (48,0%) de pacienți ( $p=0,765$ ), gradul 2 – la 12 (48,0%) și 24 (32,0%) de pacienți ( $p=0,655$ ) și gradul 3 – la 1 (4,0%) și 1 (1,3%) pacient ( $p=0,987$ ), respectiv.

Evaluarea Medial Temporal Atrophy (MTA) pe stânga a relevat gradul 0 la 6 (24,0%) și 16 (21,3%) pacienți ( $p=0,765$ ), gradul 1 – la 11 (44,0%) și 32 (42,7%) de pacienți ( $p=0,889$ ), gradul 2 – la 4 (16,0%) și 15 (20,0%) pacienți ( $p=0,675$ ), gradul 3 – la 4 (16,0%) și 11 (14,7%) pacienți ( $p=0,567$ ) și gradul 4 – la 0 (0%) și 1 (1,3%) pacient ( $p=0,677$ ), respectiv. Estimarea MTA pe dreapta a constatat gradul 0 la 7 (28,0%) și 14 (18,7%) pacienți ( $p=0,545$ ), gradul 1 – la 10 (40,0%) și 30 (40,0%) de pacienți ( $p=0,989$ ), gradul 2 – la 2 (8,0%) și 19 (25,3%) pacienți ( $p=0,098$ ), gradul 3 – la 5 (20,0%) și 9 (12,0%) pacienți ( $p=0,056$ ) și gradul 4 – la 1 (4,0%) și 3 (4,0%) pacienți ( $p=0,999$ ), respectiv. Aprecierea valorii medii bilaterale a MTA a remarcat gradul 0 la 6 (24,0%) și 14 (18,7%) pacienți ( $p=0,767$ ), gradul 1 – la 11 (44,0%) și 32 (42,7%) de pacienți ( $p=0,767$ ), gradul 2 – la 2 (8,0%) și 18 (24,0%) pacienți ( $p=0,076$ ), gradul 3 – la 6 (24,0%) și 10 (13,3%) pacienți ( $p=0,455$ ) și gradul 4 – la 0 (0%) și 1 (1,3%) pacient ( $p=0,877$ ), respectiv.

În așa mod scalele de apreciere a atrofiei cerebrale nu au scos în evidență careva predispoziții specifice pentru TH la pacienții cu AVCIA. Putem presupune că TH comportă alte mecanisme patofiziologice decât dezvoltarea atrofiei cerebrale globale sau temporale.

Ambele subploturi de studiu au arătat similitudini în privința tipului de hidrocefalie și modificărilor hidrocefalo-atrofice, AVC suportat non-lacunar și lacunar. Hidrocefalie comunicantă, ex-vacuo atrofică a fost constatată la 10 (40,0%) pacienți cu TH și la 24 (32,0%) de pacienți fără TH ( $p=0,234$ ), hidrocefalie comunicantă, normotensivă – la 5 (20,0%) și la 10 (13,3%) pacienți, respectiv ( $p=0,243$ ). Modificările hidrocefalo-atrofice corespund criteriilor de vârstă la 18 (72,0%) pacienți cu TH și la 55 (73,3%) de pacienți fără TH ( $p=0,876$ ) și au fost mai avansate decât indicii acceptați la 7 (28,0%) și la 20 (26,7%) de pacienți ( $p=0,567$ ), respectiv.

AVC suportat non-lacunar a fost depistat imagistic la 7 (28,0%) pacienți cu TH și la 27 (36,0%) de pacienți fără TH ( $p=0,556$ ), iar AVC suportat lacunar – la 11 (44,0%) și la 49 (65,3%) de pacienți ( $p=0,456$ ), respectiv.

Așadar, la internare, pacienții cu și fără TH erau similari în funcție de sex, vârstă, FR (factori de risc), tratamentul medicamentos administrat anterior, timpul de debut al simptomelor, manifestările clinice principale, perioada de adresare pentru asistență medicală, atrofia cerebrală, tipul de hidrocefalie, modificările hidrocefalo-atrofice, AVC suportat non-lacunar și lacunar. Cu toate acestea, au fost constatate diferențe semnificative în funcție de numărul FR la fiecare pacient – 1-3 FR prezentau semnificativ statistic mai frecvent pacienții fără TH, iar 4-6 FR – pacienții cu TH. Frecvența afaziei/disfaziei și scorul NIHSS erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH.

Semnul de arteră hiperdensă pe ACI (10 – 40,0% pacienți și 6 – 8,0% pacienți, respectiv;  $p=0,005$ ), pe ACM-M1 (16 – 64,0% pacienți și 17 – 22,7% pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ) și pe ACM-M2 (10 – 40,0% pacienți și 13 – 17,3% pacienți, respectiv;  $p=0,023$ ) era semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. În celelalte localizări acest parametru era similar la pacienții din ambele subloturi de studiu: pe artera bazilară (1 – 4,0% pacient și 1 – 1,3% pacient, respectiv;  $p=0,345$ ), pe ACM-M3 (1 – 4,0% pacient și 5 – 6,7% pacienți, respectiv;  $p=0,445$ ), pe ACP (1 – 4,0% pacient și 3 – 4,0% pacienți ( $p=0,988$ ), respectiv.

Valoarea medie a scorului ASPECTS în imagini tomografice non-contrast ( $7,84\pm 0,6$  și  $9,57\pm 0,1$ , respectiv;  $p=0,004$ ) era semnificativ statistic mai mică, iar vizualizarea punctului de ocluzie arterială la ADPTC (25 – 100,0% pacienți și 49 – 65,3% pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ) era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH.

**Ocluzia arterială** era localizată pe vasele mari statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH: pe ACI (14 – 56,0% pacienți și 10 – 13,3% pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ) și pe ACM-M1 (19 – 76,0% pacienți și 23 – 30,7% pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ). În celelalte cazuri acest parametru era similar la pacienții din ambele subloturi de studiu: pe artera bazilară (1 – 4,0% pacient și 2 – 2,7% pacienți, respectiv;  $p=0,345$ ), pe ACM-M2 (11 – 44,0% pacienți și 20 – 26,7% pacienți, respectiv;  $p=0,243$ ), pe ACM-M3 (2 – 8,0% pacienți și 9 – 12,0% pacienți, respectiv;  $p=0,224$ ), pe ACA (0 – 0% pacienți și 1 – 1,3% pacient, respectiv;  $p=0,878$ ) și pe ACP (1 – 4,0% pacient și 6 – 6,0% pacienți, respectiv;  $p=0,786$ ).

Analiza în funcție de numărul de artere ocluzate a constatat ocluzia a 2-3 artere semnificativ statistic mai frecvent (17 – 68,0% pacienți și 20 – 26,7% pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ) la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Deși ocluzia unei artere avea o tendință de creștere la pacienții fără TH, comparativ cu pacienții cu (31 – 41,3% pacienți și 8 – 32,0% pacienți, respectiv;  $p=0,254$ ), această diferență nu a atins certitudine statistică.

**Colateralele.** Evaluarea gradului de dezvoltare a colateralelor, utilizând scara Miteff, și a scorului pentru severitatea trombului, utilizând scara Puetz, a determinat colaterale moderat dezvoltate semnificativ statistic mai rar (2 – 8,0% pacienți și 23 – 30,7% pacienți, respectiv;  $p=0,001$ ), valoarea medie a scorului pentru severitatea trombului semnificativ statistic mai mic ( $5,44\pm 0,5$  puncte și  $8,37\pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ) și colaterale nedevelopate semnificativ statistic mai frecvent (16 – 64,0% pacienți și 16 – 21,3% pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ) la pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții fără TH (figura 26). Prevalența colateralelor accentuat dezvoltate, deși avea o tendință de creștere la pacienții fără TH (7 – 28,0% pacienți și 36 – 48,0% pacienți, respectiv;  $p=0,023$ ), nu a atins o semnificație statistică.

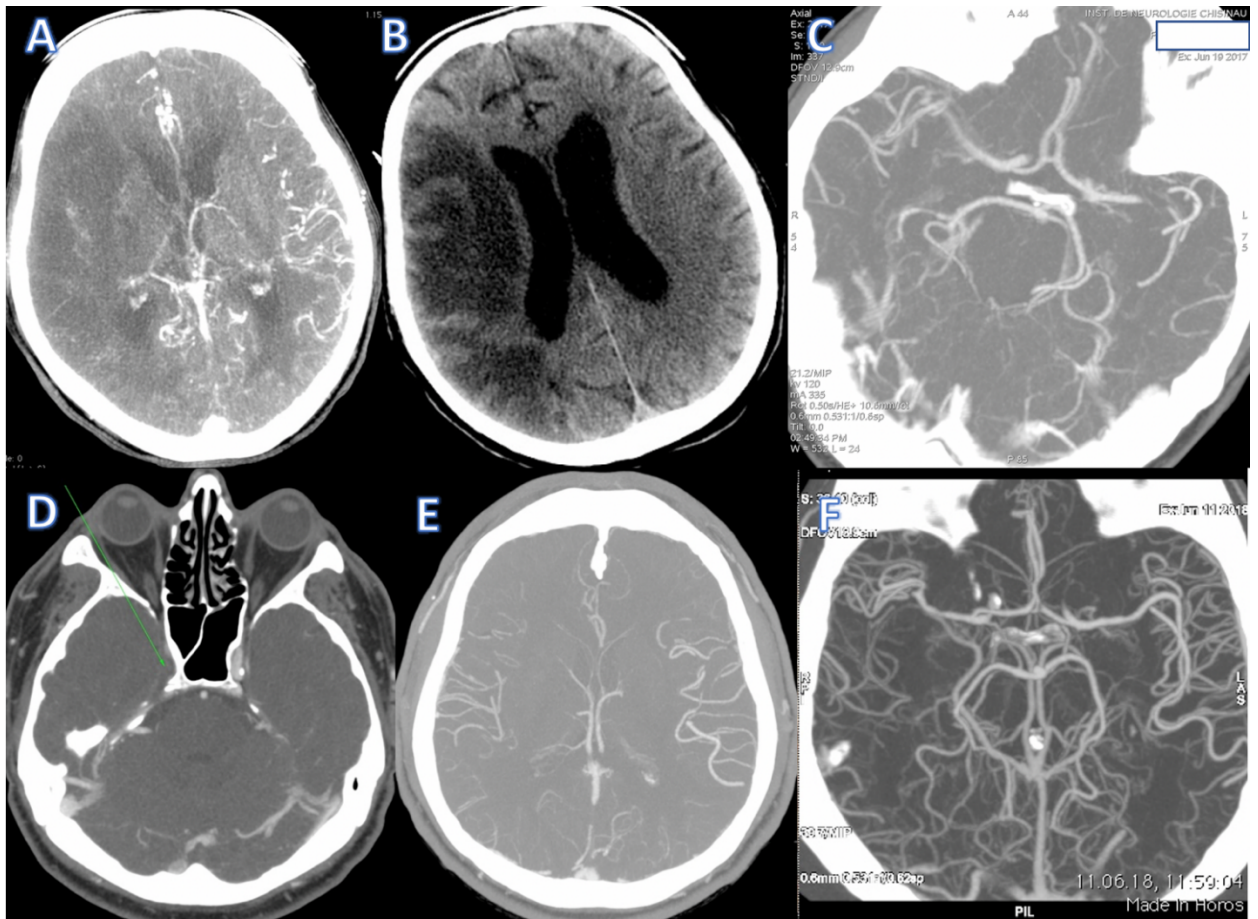
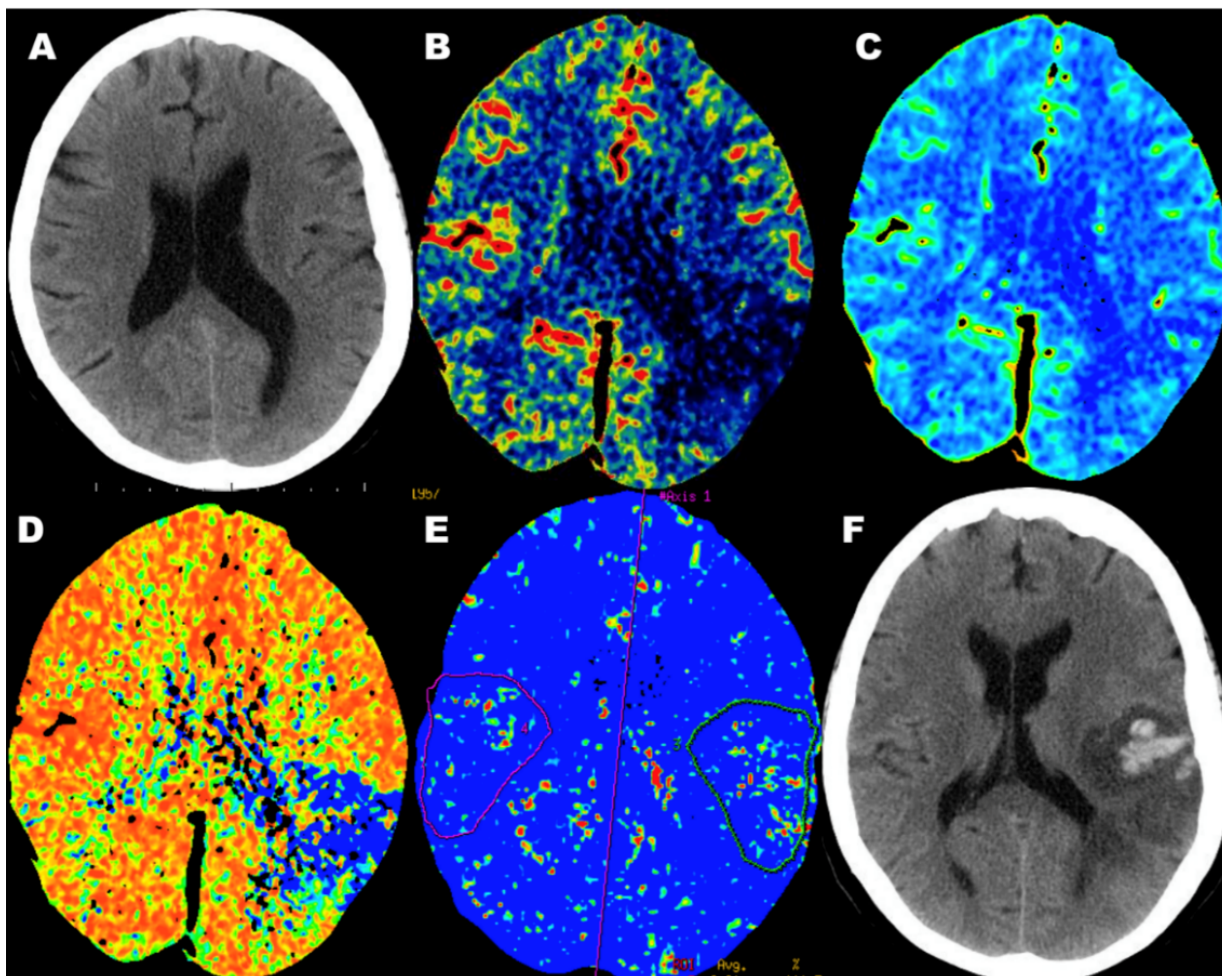


Figura 26. Diferite grade de dezvoltare a colateralelor.

Notă. A, B - cazul 60, bărbat 62 de ani. A – angiografie derivată din PTC – absența contrastării ramurilor vasculare în bazinul ACM pe dreapta. B – TCNC de control peste 4 zile – leziune ischemică constituită masivă fronto-parieto-occipital pe dreapta în toate zonele ASPECTS în bazinul ACM. C – cazul 77, femeie de 70 de ani, colaterale moderat dezvoltate. D, E – cazul 11, femeie de 63 de ani – tromboza totală a segmentului cavernos a arterei carotide interne pe dreapta, colaterale moderat dezvoltate pe dreapta. F – cazul 92, femeie de 70 de ani, stenoză avansată a ACI pe dreapta, AVC ischemic în bazinul ACM pe dreapta, colaterale foarte bine dezvoltate.

**Perfuzie prin tomografie computerizată.** Evaluarea rezultatelor PTC la internarea pacienților a constatat că valorile medii ale scorului ASPECTS a penumbrei ( $2,64 \pm 0,5$  puncte și  $5,67 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), scorului „whole brain” a penumbrei ( $8,12 \pm 0,6$  puncte și  $11,17 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), scorului ASPECTS a nucleului ( $5,68 \pm 0,5$  puncte și  $8,49 \pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), scorului „whole brain” a nucleului ( $11,60 \pm 0,5$  puncte și  $14,41 \pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), Tmax ASPECTS ( $2,36 \pm 0,5$  puncte și  $5,41 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), MTT ASPECTS ( $1,80 \pm 0,4$  puncte și  $5,21 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), CBV ASPECTS ( $5,72 \pm 0,5$  puncte și  $8,48 \pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), CBF ASPECTS ( $3,12 \pm 0,5$  puncte și  $6,57 \pm 0,3$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), TTP ASPECTS ( $2,12 \pm 0,5$  puncte și  $5,48 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), PS ASPECTS ( $4,88 \pm 0,4$  puncte și  $8,36 \pm 0,3$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), MSI ASPECTS ( $4,88 \pm 0,6$  puncte și  $8,27 \pm 0,3$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ),

PEI ASPECTS ( $4,40 \pm 0,6$  puncte și  $8,32 \pm 0,3$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ) erau semnificativ statistic mai mici la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH (figura 27).



**Figura 27. Permeabilitatea barierei hemato-encefalice măsurată prin Perfuzie TC în faza acută a ischemiei și transformarea hemoragică în imaginile tomografice de control.**

Notă. Cazul 97, femeie de 57 de ani. A, B, C, D, E – TC non-contrast și PTC în faza acută – 2 ore de la debutul simptomelor ischemiei acute cerebrale în bazinul ACM pe stânga. A – TC în limitele normei. B – harta perfuzională CBF cu reducerea fluxului cerebral (arie întunecată), CBV – diminuarea moderată a volumului cerebral neuniform (nucleul – albastru, penumbra – albastru și verde), D – MTT cu diminuarea timpului mediu de tranzit (arie albastră), E – PS cu majorarea permeabilității barierei hemato-encefalice în regiunea hipoperfuziei și risc crescut de transformare hemoragică (aglomerări punctiforme verzi și roșii). F – TC non-contrast de control peste 26 de ore de la debut, transformare hemoragică de tip hematom parenchimos 2.

Analiza de corelație a relevat că concomitent cu reducerea valorilor acestor parametri crește riscul de TH la pacienții cu AVCIA. Există o asocierie invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între posibilitatea dezvoltării TH și valorile Tmax ASPECTS ( $\rho=-0,38$ ,  $p=0,000$ ), MTT ASPECTS ( $\rho=-0,44$ ,  $p=0,000$ ), CBV ASPECTS ( $\rho=-0,46$ ,  $p=0,000$ ), CBF ASPECTS ( $\rho=-0,47$ ,  $p=0,000$ ), TTP ASPECTS ( $\rho=-0,42$ ,  $p=0,000$ ), PS ASPECTS ( $\rho=-0,56$ ,  $p=0,000$ ), MSI ASPECTS ( $\rho=-0,48$ ,  $p=0,000$ ) și PEI ASPECTS ( $\rho=-0,56$ ,  $p=0,000$ ).

Valorile medii calculate de „*tissue classification*” ale nucleului ( $39,52 \pm 6,1$  ml și  $13,74 \pm 2,5$  ml, respectiv;  $p=0,000$ ), penumbrei ( $93,62 \pm 8,9$  ml și  $56,96 \pm 6,8$  ml, respectiv;  $p=0,000$ ) și hipoperfuziei ( $133,12 \pm 7,8$  ml și  $67,40 \pm 7,8$  ml, respectiv;  $p=0,000$ ) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH.

Valorile absolute perfuzionale la internare în nucleu și în penumbră ale Tmax, MTT, TTP și PS erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH, iar valorile absolute în nucleu și în penumbră ale CBV, CBF, MSI și PEI erau similare din punct de vedere statistic la pacienții din ambele subploturi de studiu (tabelul 11).

Valorile relative perfuzionale la internare în nucleu ale Tmax, MTT și PS erau semnificativ statistic mai mari, iar valoarea relativă CBF era semnificativ statistic mai mică la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Valorile relative perfuzionale la internare în penumbră ale Tmax, MTT, TTP și PS erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Valorile relative CBV, CBF, MSI și PEI erau similare din punct de vedere statistic la pacienții din ambele subploturi de studiu.

Valorile absolute și relative perfuzionale la internare în emisfera afectată ale Tmax și MTT erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH, iar valorile absolute și relative CBV, CBF, TTP, PS, MSI și PEI erau similare din punct de vedere statistic la pacienții din ambele subploturi de studiu.

La pacienții cu AVCIA și TH au fost determinate următoarele valori absolute perfuzionale la internare în nucleu: Tmax  $\geq 6,06$  sec, MTT  $\geq 6,18$  sec, CBV  $\geq 0,21$  ml/100g, CBF  $\geq 1,98$  ml/100g/min, TTP  $\geq 13,16$  sec, PS  $\geq 0,03$  ml/100g/min, MSI  $\geq 0,13$  și PEI  $\geq 0,01$ . Pentru penumbră acești parametri au constituit: Tmax  $\geq 9,48$  sec, MTT  $\geq 11,18$  sec, CBV  $\geq 0,92$  ml/100g, CBF  $\geq 3,74$  ml/100g/min, TTP  $\geq 17,03$  sec, PS  $\geq 0,57$  ml/100g/min, MSI  $\geq 0,31$  și PEI  $\geq 0,01$ .

Pacienții cu AVCIA și TH au prezentat următoarele valori relative perfuzionale la internare în nucleu: Tmax  $\geq 138\%$ , MTT  $\geq 74\%$ , CBV  $\geq 9\%$ , CBF  $\geq 11\%$ , TTP  $\geq 98\%$ , PS  $\geq 7\%$ , MSI  $\geq 13\%$  și PEI  $\geq 6\%$ . Pentru penumbră acești parametri alcătuiau: Tmax  $\geq 186\%$ , MTT  $\geq 136\%$ , CBV  $\geq 52\%$ , CBF  $\geq 29\%$ , TTP  $\geq 112\%$ , PS  $\geq 139\%$ , MSI  $\geq 32\%$  și PEI  $\geq 27\%$  (figura 28).

La pacienții cu TH au fost determinate următoarele valori absolute (Tmax  $\geq 5,22$  sec, MTT  $\geq 7,61$  sec, CBV  $\geq 1,11$  ml/100g, CBF  $\geq 6,79$  ml/100g/min, TTP  $\geq 13,80$  sec, PS  $\geq 0,49$  ml/100g/min, MSI  $\geq 0,37$  și PEI  $\geq 0,01$ ) și relative perfuzionale la internare în emisfera afectată: Tmax  $\geq 111\%$ , MTT  $\geq 110\%$ , CBV  $\geq 67\%$ , CBF  $\geq 40\%$ , TTP  $\geq 99\%$ , PS  $\geq 116\%$ , MSI  $\geq 59\%$  și PEI  $\geq 61\%$ .

Analiza de corelație a relevat că concomitent cu creșterea valorilor absolute perfuzionale la internare crește riscul de transformare hemoragică (TH) la pacienții cu AVCIA. Există o asocieră directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între TH și valoarea absolută Tmax în nucleu

**Tabelul 11. Valorile absolute și relative perfuzionale la internare (X±ES) în nucleu, în penumbră și în emisfera afectată la pacienții cu AVCIA cu și fără TH**

<b>Indicatorul</b>	<b>Pacienții cu AVCIA și TH</b>	<b>Pacienții cu AVCIA fără TH</b>	<b>p</b>
Tmax absolut în nucleu (sec)	10,78±0,4	9,58±0,4	0,064
MTT absolut în nucleu (sec)	15,37±0,8	13,40±0,7	0,116
CBV absolut în nucleu (ml/100g)	0,61±0,06	0,59±0,03	0,770
CBF absolut în nucleu (ml/100g/min)	3,98±0,4	4,35±0,2	0,411
TTP absolut în nucleu (sec)	21,48±0,7	19,64±0,5	0,053
PS absolut în nucleu (ml/100g/min)	1,98±0,3	0,34±0,03	0,000
MSI absolut în nucleu	0,57±0,1	0,40±0,06	0,153
PEI absolut în nucleu	0,01±0,0006	0,02±0,007	0,338
Tmax relativ în nucleu (%)	239,04±12,3	202,52±9,7	0,030
MTT relativ în nucleu (%)	196,96±11,4	164,00±8,9	0,033
CBV relativ în nucleu (%)	31,64±3,1	33,41±1,6	0,573
CBF relativ în nucleu (%)	22,16±2,0	29,07±2,0	0,017
TTP relativ în nucleu (%)	152,24±6,8	140,85±4,8	0,179
PS relativ în nucleu (%)	388,64±70,1	92,72±13,8	0,000
MSI relativ în nucleu (%)	57,16±10,8	42,98±4,9	0,240
PEI relativ în nucleu (%)	27,48±2,7	34,63±2,7	0,105
Tmax absolut în penumbră (sec)	12,04±0,2	10,35±0,2	0,000
MTT absolut în penumbră (sec)	18,20±0,5	16,57±0,4	0,027
CBV absolut în penumbră (ml/100g)	2,0±0,1	4,60±2,8	0,058
CBF absolut în penumbră (ml/100g/min)	8,72±0,6	8,31±0,4	0,592
TTP absolut în penumbră (sec)	21,66±0,6	19,26±0,4	0,002
PS absolut în penumbră (ml/100g/min)	2,86±0,2	0,72±0,05	0,000
MSI absolut în penumbră	0,75±0,1	0,59±0,03	0,139
PEI absolut în penumbră	0,02±0,001	0,03±0,01	0,475
Tmax relativ în penumbră (%)	270,24±13,1	224,75±13,1	0,004
MTT relativ în penumbră (%)	235,72±10,4	208,04±6,8	0,036
CBV relativ în penumbră (%)	98,48±3,5	97,11±3,2	0,815
CBF relativ în penumbră (%)	48,28±2,6	50,37±2,6	0,656
TTP relativ în penumbră (%)	152,92±4,4	137,17±2,6	0,003
PS relativ în penumbră (%)	566,36±55,0	185,34±14,5	0,000
MSI relativ în penumbră (%)	86,80±17,6	64,30±3,5	0,221
PEI relativ în penumbră (%)	75,44±4,0	80,25±2,4	0,310
Tmax absolut în emisfera afectată (sec)	7,95±0,3	6,75±0,2	0,001
MTT absolut în emisfera afectată (sec)	12,44±0,4	10,91±0,3	0,015
CBV absolut în emisfera afectată (ml/100g)	1,83±0,1	1,87±0,1	0,575
CBF absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	14,74±0,8	13,52±0,5	0,426
TTP absolut în emisfera afectată (sec)	15,85±0,5	16,26±0,4	0,021
PS absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	0,79±0,1	0,71±0,1	0,000
MSI absolut în emisfera afectată	0,86±0,1	0,88±0,1	0,443
PEI absolut în emisfera afectată	0,04±0,02	0,03±0,01	0,441
Tmax relativ în emisfera afectată (sec)	177,20±9,5	145,09±5,7	0,005
MTT relativ în emisfera afectată (sec)	159,76±6,9	133,81±4,2	0,002
CBV relativ în emisfera afectată (%)	100,22±2,3	96,86±2,0	0,091
CBF relativ în emisfera afectată (%)	86,11±2,3	80,59±2,1	0,021
TTP relativ în emisfera afectată (%)	110,97±2,7	116,83±2,1	0,033
PS relativ în emisfera afectată (%)	167,57±20,0	169,56±18,1	0,003

MSI relativ în emisfera afectată (%)	95,89±4,3	89,00±3,1	0,639
PEI relativ în emisfera afectată (%)	98,22±2,0	94,00±1,9	0,172

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, TH – transformare hemoragică.

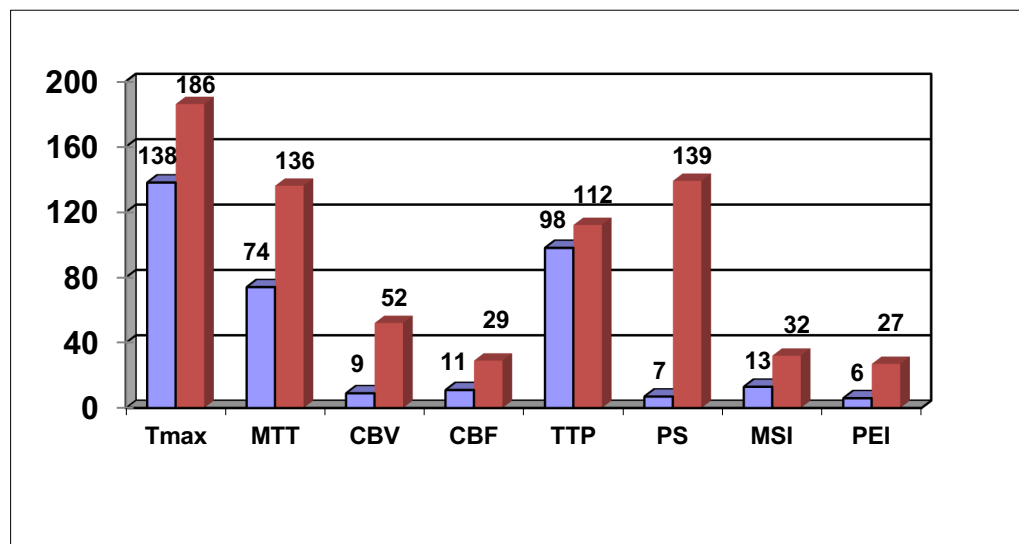


Figura 28. Valorile relative perfuzionale la internare în nucleu și în penumbră la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut și transformare hemoragică (%).

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral.

( $\rho=0,26$ ,  $p=0,038$ ), valoarea absolută MTT în nucleu ( $\rho=0,24$ ,  $p=0,031$ ), valoarea absolută MTT în penumbră ( $\rho=0,25$ ,  $p=0,034$ ) și valoarea absolută TTP în nucleu ( $\rho=0,23$ ,  $p=0,029$ ). A fost constatată o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între riscul de TH și valoarea absolută Tmax în penumbră ( $\rho=0,41$ ,  $p=0,000$ ), valoarea absolută TTP în penumbră ( $\rho=0,30$ ,  $p=0,001$ ) și valoarea absolută PS în nucleu ( $\rho=0,57$ ,  $p=0,000$ ). O asociere directă, puternică și statistic semnificativă a fost determinată între posibilitatea dezvoltării TH și valoarea absolută PS în penumbră ( $\rho=0,72$ ,  $p=0,000$ ).

Concomitent cu creșterea valorilor relative perfuzionale la internare crește riscul TH la pacienții cu AVCIA. Există o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între riscul de TH și valoarea relativă Tmax în nucleu ( $\rho=0,27$ ,  $p=0,035$ ), valoarea relativă MTT în nucleu ( $\rho=0,27$ ,  $p=0,035$ ), valoarea relativă MTT în penumbră ( $\rho=0,20$ ,  $p=0,043$ ). A fost determinată o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între dezvoltarea TH și valoarea relativă Tmax în penumbră ( $\rho=0,30$ ,  $p=0,003$ ), valoarea relativă TTP în penumbră ( $\rho=0,30$ ,  $p=0,003$ ), valoarea relativă PS în nucleu ( $\rho=0,43$ ,  $p=0,000$ ) și valoarea relativă PS în penumbră ( $\rho=0,63$ ,  $p=0,000$ ). Doar valoarea relativă CBF în nucleu ( $\rho=-0,24$ ,  $p=0,047$ ) era



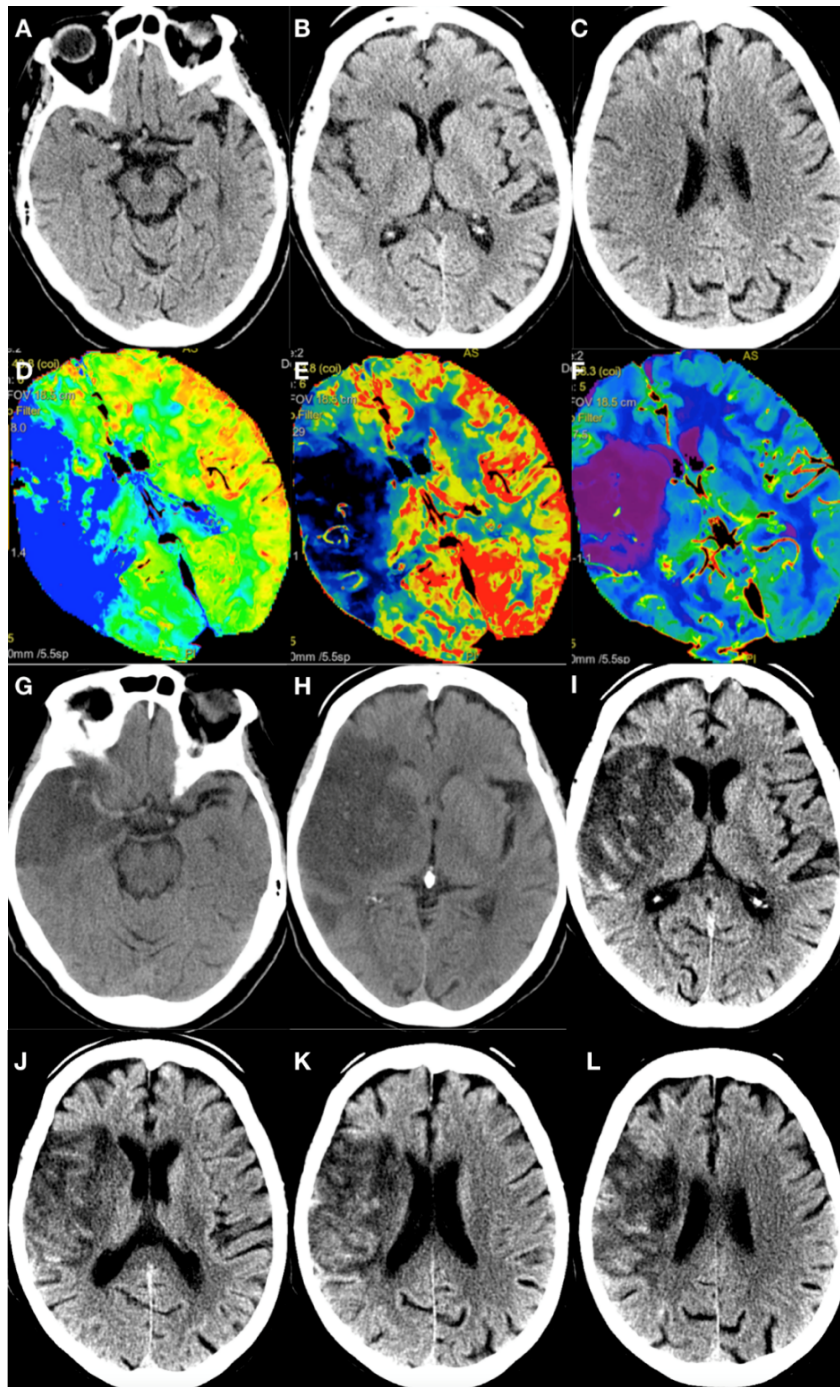
asociată invers proporțional, cu intensitate medie și statistic semnificativ cu riscul de TH la pacienții cu AVCIA (figura 29).

Analiza de corelație a relevat o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între TH și valoarea absolută MTT în emisfera afectată ( $\rho=0,26$ ,  $p=0,001$ ), valoarea absolută TTP în emisfera afectată ( $\rho=0,23$ ,  $p=0,045$ ), valoarea relativă CBF în emisfera afectată ( $\rho=0,27$ ,  $p=0,002$ ) și valoarea relativă TTP în emisfera afectată ( $\rho=0,24$ ,  $p=0,040$ ). A fost constatată o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între TH și valoarea absolută Tmax în emisfera afectată ( $\rho=0,30$ ,  $p=0,001$ ), valoarea absolută PS în emisfera afectată ( $\rho=0,60$ ,  $p=0,000$ ), valoarea relativă Tmax în emisfera afectată ( $\rho=0,33$ ,  $p=0,001$ ), valoarea relativă MTT în emisfera afectată ( $\rho=0,35$ ,  $p=0,000$ ) și valoarea relativă PS în emisfera afectată ( $\rho=0,56$ ,  $p=0,000$ ).

**Evaluarea structurilor vasculare prin angiografie prin tomografie computerizată (ATC).** ATC clasică, efectuată la 6 (24,0%) pacienți cu TH și la 13 (17,3%) pacienți fără TH, a constatat rezultate similare examenului USG efectuat la aceiași pacienți. Stenoza ACI ipsilaterale, determinată conform metodei NASCET, lipsea la 1 (4,0%) și 5 (6,7%) pacienți, respectiv ( $p=0,305$ ), stenoza  $<70\%$  a fost constatată la 3 (12,0%) și 1 (1,3%) pacient, respectiv ( $p=0,325$ ), stenoza  $\geq 70\%$  – la 2 (8,0%) și 7 (9,3%) pacienți, respectiv ( $p=0,455$ ). Stenoza ACI controlaterale lipsea la 3 (12,0%) și 8 (10,7%) pacienți, respectiv ( $p=0,465$ ), stenoza  $<70\%$  a fost depistată la 2 (8,0%) și 5 (6,7%) pacienți, respectiv ( $p>0,676$ ), stenoza  $\geq 70\%$  – la 1 (4,0%) și 0 (0%) pacienți, respectiv ( $p=0,655$ ).

**Leziunea ischemică constituită.** Evaluarea leziunii ischemice constituite a remarcat scor ASPECTS și scor „*whole brain*” semnificativ statistic mai mici, numărul zonelor cu AVC în bazinul ACM și numărul zonelor cu AVC total pe creier semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH (tabelul 12).

Edemul cerebral în general (23 – 92,0% și 29 – 52,0% de pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ), inclusiv edemul cerebral difuz moderat (9 – 36,0% și 10 – 13,3% pacienți, respectiv;  $p=0,024$ ), deplasarea structurilor medii cerebrale în general (12 – 48,0% și 6 – 8,0% de pacienți, respectiv;  $p=0,000$ ), inclusiv deplasarea minimală ( $\leq 3\text{mm}$ ) a structurilor medii cerebrale (7 – 28,0% și 4 – 5,3% de pacienți, respectiv;  $p=0,0132$ ) și deplasarea accentuată ( $\geq 4\text{mm}$ ) a structurilor medii cerebrale (5 – 20,0% și 2 – 2,7% de pacienți, respectiv;  $p=0,105$ ), și angajarea trunchiului cerebral (5 – 20,0% și 0 – 0% de pacienți, respectiv;  $p=0,003$ ) au fost determinate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Edemul cerebral local (10 – 40,0% și 18 – 24,0% pacienți, respectiv;  $p=0,435$ ) și edemul cerebral global exprimat (4 – 16,0% și 1 – 1,3% pacient, respectiv;  $p=0,354$ ), deși aveau o tendință de creștere la pacienții cu AVCIA și TH, nu au atins certitudine statistică.



**Figura 29. Perfuzie TC în faza acută și de control la pacient cu accident vascular cerebral ischemic masiv în bazinul arterei cerebrale medii dreapta cu transformare hemoragică.**

Notă. Cazul 6, femeie de 76 de ani, NIHSS – 21 la internare *wake-up stroke* la pacienta cu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fibrilație atrială. A, B, C – tomografie computerizată non-contrast (TCNC): ACM hiperdensă pe dreapta (zona albastră), ASPECTS la internare – 4. PTC la internare: D – Tmax hipoperfuzie ACM pe dreapta, E – CBF diminuarea fluxului (sector negru), F – CBV – zona violetă de diminuare critică a volumului, majoritatea volumului hipoperfuziei este constituită din nucleu: 74 ml nucleul infarctului, 55 ml penumbra. Pacienta neeligibilă pentru tromboex tracție intervențională. G, H – ziua a 3-a de la debut: AVC ischemic în ACM pe dreapta. I, J, K, L – TCNC de control la a 13-a zi, transformare hemoragică (hemoragic infarction 2 - HI2) – peteșii confluenți. Deces peste 19 zile în secția terapie intensivă.

Tabelul 12. Valorile absolute ale scorului ASPECTS, scorului „whole brain” și numărului zonelor cu AVC la pacienții cu și fără transformare hemoragică

Indicatorul	Pacienții cu TH	Pacienții fără TH	p
Scorul ASPECTS (puncte)	3,52±0,5	7,07±0,3	0,000
Scorul „whole brain” (puncte)	9,20±0,6	12,76±0,3	0,000
Numărul zonelor cu AVC în bazinul ACM	47,64±5,3	17,00±2,4	0,000
Numărul zonelor cu AVC total pe creier	49,68±5,6	17,95±2,5	0,000

Notă. ACM – artera cerebrală medie, AVC – accident vascular cerebral, TH – transformare hemoragică, ASPECTS – Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score.

Analiza în funcție de tipul TH a relevat următoarele modificări: 1) edemul cerebral global exprimat (4 – 25,0% și 0 – 0% pacienți, respectiv; p=0,012), 2) deplasarea structurilor medii cerebrale în general (10 – 62,5% și 2 – 22,2% de pacienți, respectiv; p=0,010), inclusiv deplasarea accentuată a structurilor medii cerebrale (5 – 31,3% și 0 – 0% pacienți, respectiv; p=0,012), statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu hematoma parenchimos (HP), comparativ cu pacienții cu infarct hemoragic (IH).

**Reperfuzia.** Scorul de reperfuzie TICI a evidențiat lipsa revascularizării semnificativ statistic mai frecvent la pacienții fără TH (18 – 24,0% și 0 – 0% pacienți, respectiv; p=0,000), revascularizare insuficientă (TICI 0-2a) semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TH (17 – 68,0% și 23 – 30,7% de pacienți, respectiv; p=0,000), iar rata revascularizării bune (TICI 2b-3) era similară în ambele subloturi de studiu (8 – 32,0% și 34 – 45,3% de pacienți, respectiv; p=0,035).

**Colateralele.** Perfuzia cerebrală prin TC (PTC) de control a evidențiat revascularizare insuficientă (conform scorului de reperfuzie TICI) și colaterale nedezvoltate (conform scalei Miteff) semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TH. Gradul accentuat de dezvoltare a colateralelor era semnificativ statistic mai frecvent la pacienții fără TH (tabelul 13).

Tabelul 13. Gradul de dezvoltare a colateralelor (conform scalei Miteff) la pacienții cu și fără transformare hemoragică

Indicatorul	Pacienții cu TH		Pacienții fără TH		p
	abs.	%	abs.	%	
Colaterale accentuat dezvoltare	8	32,0	41	54,7	0,040
Colaterale moderat dezvoltate	7	28,0	28	37,3	0,124
Colaterale nedezvoltate	10	40,0	6	8,0	0,004

Notă. TH – transformare hemoragică.

Așadar, la internare, pacienții cu și fără TH aveau indici similari în funcție de stenoza carotidiană (conform metodei NASCET), frecvențele modificărilor locale hemodinamice și deformării patologice a arterelor. Evaluarea leziunii ischemice constituite la TC nativ de control a

remarcat scor ASPECTS și scor „*whole brain*” semnificativ statistic mai mici, numărul zonelor cu AVC în bazinul ACM și numărul zonelor cu AVC total pe creier semnificativ statistic mai mari, edem cerebral în general, inclusiv edem cerebral difuz moderat, deplasarea structurilor medii cerebrale în general, inclusiv deplasarea minimală și deplasarea accentuată a structurilor medii cerebrale, și angajarea trunchiului cerebral semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH.

**Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată (PTC) de control** a evidențiat hiperperfuzie semnificativ statistic mai frecvent la pacienții fără TH (17 – 22,7% și 1 – 4,0%, respectiv;  $p=0,025$ ). Hipoperfuzia în leziunea constituită (23 – 92,0% și 56 – 74,7%, respectiv;  $p=0,056$ ) și hipoperfuzia în penumbra persistentă (19 – 76,0% și 42 – 56,0%, respectiv;  $p=0,06$ ) aveau o tendință de creștere la pacienții cu TH și erau la limita certitudinii statistice. Perfuzia normală era similară în ambele subloturi de studiu (2 – 8,0% la pacienții cu AVCIA și TH și 11 – 14,7% la pacienții cu AVCIA fără TH;  $p=0,205$ ).

Leziunile ischemice constituite în bazinul vascular afectat ( $47,64\pm 5,3$  și  $16,24\pm 2,4$ , respectiv;  $p=0,000$ ) și în zonele „*whole brain*” total pe creier ( $49,72\pm 5,6$  și  $17,44\pm 2,5$ , respectiv;  $p=0,000$ ) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH. Penumbra persistentă în bazinul vascular afectat ( $11,04\pm 2,4$  și  $10,24\pm 1,9$ , respectiv;  $p=0,205$ ), hiperperfuzia în zonele arterei afectate ( $3,96\pm 2,9$  și  $2,91\pm 1,0$ , respectiv;  $p=0,321$ ), penumbrei persistente în zonele „*whole brain*” total pe creier ( $13,64\pm 2,7$  și  $13,35\pm 2,7$ , respectiv;  $p=0,765$ ) și hiperperfuziei în zonele „*whole brain*” total pe creier ( $4,20\pm 3,1$  și  $2,92\pm 1,0$ , respectiv;  $p=0,587$ ), deși prezentau o tendință de creștere la pacienții cu TH, nu au atins certitudine statistică.

Valorile absolute perfuzionale de control *permeability surface* (PS) în leziunea constituită, PS în penumbra persistentă,  $T_{max}$ , *mean transit time* (MTT) și PS în emisfera afectată au fost semnificativ statistic mai mari, iar valorile absolute perfuzionale de control CBV în penumbra persistentă și *cerebral blood volume* (CBV) în emisfera afectată au fost semnificativ statistic mai mici la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Ceilalți parametri aveau, în majoritatea cazurilor, o tendință de creștere la pacienții cu TH, însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 14).

Valorile relative perfuzionale de control PS în leziunea constituită, PS în penumbra persistentă,  $T_{max}$ , MTT și PS în emisfera afectată au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Ceilalți parametri erau similare în ambele subloturi de studiu (tabelul 15).

Valorile absolute și relative perfuzionale de control în leziunea constituită la pacienții cu AVCIA și TH sunt prezentate în tabelul 16.

**Tabelul 14. Valorile absolute perfuzionale de control (X±ES) în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără transformare hemoragică**

<b>Indicatorul</b>	<b>Pacienții cu AVC și TH</b>	<b>Pacienții cu AVC fără TH</b>	<b>P</b>
PS absolut în leziunea constituită (ml/100g/min)	1,33±0,4	0,39±0,04	0,019
PS absolut în penumbra persistentă (ml/100g/min)	1,41±0,3	0,61±0,05	0,006
CBV absolut în penumbra persistentă (ml/100g)	1,64±0,06	1,91±0,08	0,012
Tmax absolut în emisfera afectată (sec)	6,93±0,4	6,08±0,2	0,042
MTT absolut în emisfera afectată (sec)	11,41±0,5	9,94±0,3	0,017
PS absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	0,96±0,2	0,48±0,02	0,007
CBV absolut în emisfera afectată (ml/100g)	1,65±0,07	1,84±0,05	0,032
Tmax absolut în leziunea constituită (sec)	9,83±0,7	9,60±0,5	NS
MTT absolut în leziunea constituită (sec)	15,33±1,0	14,10±0,8	NS
CBV absolut în leziunea constituită (ml/100g)	0,82±0,1	0,79±0,1	NS
CBF absolut în leziunea constituită (ml/100g/min)	6,10±1,3	7,40±0,7	NS
TTP absolut în leziunea constituită (sec)	20,41±1,1	20,09±0,8	NS
MSI absolut în leziunea constituită	0,47±0,1	0,42±0,05	NS
PEI absolut în leziunea constituită	0,01±0,001	0,01±0,0005	NS
Tmax absolut în penumbra persistentă (sec)	10,04±0,6	9,13±0,3	NS
MTT absolut în penumbra persistentă (sec)	15,95±1,0	14,13±0,6	NS
CBF absolut în penumbra persistentă (ml/100g/min)	9,57±0,8	11,17±0,6	NS
TTP absolut în penumbra persistentă (sec)	19,56±1,0	18,84±0,6	NS
MSI absolut în penumbra persistentă	0,64±0,06	0,65±0,03	NS
PEI absolut în penumbra persistentă	0,02±0,001	0,02±0,0007	NS
Tmax absolut în hiperperfuzie (sec)	3,44±0,6	4,03±0,1	NS
MTT absolut în hiperperfuzie (sec)	6,75±0,8	7,54±0,3	NS
CBV absolut în hiperperfuzie (ml/100g)	2,27±0,5	2,36±0,09	NS
CBF absolut în hiperperfuzie (ml/100g/min)	22,63±4,1	23,50±1,0	NS
TTP absolut în hiperperfuzie (sec)	14,09±0,6	13,77±0,7	NS
PS absolut în hiperperfuzie (ml/100g/min)	2,13±1,5	0,48±0,07	NS
MSI absolut în hiperperfuzie	1,59±0,8	1,33±0,1	NS
PEI absolut în hiperperfuzie	0,02±0,007	0,03±0,001	NS
CBF absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	14,07±0,9	15,83±0,5	NS
TTP absolut în emisfera afectată (sec)	17,35±0,6	17,35±0,6	NS
MSI absolut în emisfera afectată	0,87±0,09	0,85±0,03	NS
PEI absolut în emisfera afectată	0,02±0,001	0,02±0,003	NS

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, AVC – accident vascular cerebral, TH – transformare hemoragică, NS – nesemnificativ.

**Tabelul 15. Valorile relative (%) perfuzionale de control (X±ES) în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără transformare hemoragică**

<b>Indicatorul</b>	<b>Pacienții cu AVC și TH</b>	<b>Pacienții cu AVC fără TH</b>	<b>P</b>
PS relativ în leziunea constituită	234,60±48,9	95,09±10,2	0,010
PS relativ în penumbra persistentă	279,67±44,6	142,07±16,8	0,009
Tmax relativ în emisfera afectată	149,00±10,6	123,31±4,2	0,032
MTT relativ în emisfera afectată	136,96±8,2	116,56±2,9	0,026

PS relativ în emisfera afectată	185,80±20,9	113,36±5,6	0,002
Tmax relativ în leziunea constituită	207,76±16,2	195,09±10,1	NS
MTT relativ în leziunea constituită	185,08±13,68	164,64±9,0	NS
CBV relativ în leziunea constituită	58,00±14,3	43,50±3,7	NS
CBF relativ în leziunea constituită	37,36±7,7	43,16±4,2	NS
TTP relativ în leziunea constituită	142,28±8,5	141,43±5,2	NS
MSI relativ în leziunea constituită	47,36±8,1	44,91±3,8	NS
PEI relativ în leziunea constituită	39,88±7,5	43,07±3,6	NS
Tmax relativ în penumbra persistentă	209,72±17,5	186,38±8,9	NS
MTT relativ în penumbra persistentă	190,11±15,5	165,07±7,0	NS
CBV relativ în penumbra persistentă	94,72±4,3	105,76±4,3	NS
CBF relativ în penumbra persistentă	60,83±5,6	67,10±3,2	NS
TTP relativ în penumbra persistentă	140,22±8,8	131,90±4,2	NS
MSI relativ în penumbra persistentă	66,28±5,5	73,29±3,4	NS
PEI relativ în penumbra persistentă	73,33±6,1	84,74±3,7	NS
Tmax relativ în hiperperfuzie	76,67±15,8	79,24±2,9	NS
MTT relativ în hiperperfuzie	82,67±14,1	86,12±3,4	NS
CBV relativ în hiperperfuzie	196,33±100,9	135,94±4,9	NS
CBF relativ în hiperperfuzie	131,33±22,4	143,53±4,8	NS
TTP relativ în hiperperfuzie	86,33±5,5	94,18±3,3	NS
PS relativ în hiperperfuzie	349,33±150,9	125,76±14,7	NS
MSI relativ în hiperperfuzie	156,33±37,5	154,88±6,3	NS
PEI relativ în hiperperfuzie	126,00±31,0	143,24±5,6	NS
CBV relativ în emisfera afectată	99,12±5,4	100,71±1,6	NS
CBF relativ în emisfera afectată	85,16±5,4	93,20±1,9	NS
TTP relativ în emisfera afectată	120,84±5,9	110,83±2,1	NS
MSI relativ în emisfera afectată	89,84±5,7	94,89±2,2	NS
PEI relativ în emisfera afectată	94,64±3,7	98,20±1,4	NS

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, AVC – accident vascular cerebral, TH – transformare hemoragică, NS – nesemnificativ.

**Tabelul 16. Valorile absolute și relative perfuzionale de control (X±ES) în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu AVC ischemic acut și transformare hemoragică**

Indicatorul	În leziunea constituită	În penumbra persistentă	În hiperperfuzie	În emisfera afectată
Tmax absolut (sec)	≥2,55	≥5,56	≥2,31	≥3,82
MTT absolut (sec)	≥5,41	≥10,40	≥5,41	≥7,50
CBV absolut (ml/100g)	≥0,12	≥0,97	≥1,60	≥0,80
CBF absolut (ml/100g/min)	≥1,13	≥4,13	≥14,54	≥5,87
TTP absolut (sec)	≥13,72	≥12,48	≥13,22	≥11,09
PS absolut (ml/100g/min)	≥0,1	≥0,29	≥0,34	≥0,32
MSI absolut	≥0,12	≥0,33	≥0,60	≥0,41
PEI absolut	≥0,33	≥0,01	≥0,01	≥0,01
Tmax relativ (%)	≥57	≥110	≥52	≥85
MTT relativ (%)	≥63	≥104	≥63	≥84
CBV relativ (%)	≥6	≥62	≥77	≥58
CBF relativ (%)	≥6	≥26	≥89	≥34
TTP relativ (%)	≥83	≥99	≥79	≥91
PS relativ (%)	≥2	≥89	≥108	≥96

MSI relativ (%)	≥10	≥26	≥104	≥33
PEI relativ (%)	≥12	≥32	≥75	≥56

Notă. MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral.

Analiza de corelație a relevat o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între TH și valorile absolute perfuzionale de control: PS în leziunea constituită ( $\rho=0,38$ ;  $p=0,000$ ), PS în penumbra persistentă ( $\rho=0,51$ ;  $p=0,000$ ), PS în hiperperfuzie ( $\rho=0,57$ ;  $p=0,001$ ) și PS în emisfera afectată ( $\rho=0,43$ ;  $p=0,000$ ). A fost constatată o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între TH și valorile absolute perfuzionale de control Tmax ( $\rho=0,20$ ;  $p=0,032$ ) și MTT ( $\rho=0,24$ ;  $p=0,028$ ) în emisfera afectată, o asociere invers proporțională, de intensitate slabă și statistic semnificativă între TH și valoarea absolută perfuzională de control CBV în penumbra persistentă ( $\rho=-0,26$ ;  $p<0,015$ ).

Analiza de corelație a relevat o asociere directă, de intensitate medie și statistic semnificativă între TH și valorile relative perfuzionale de control: PS în leziunea constituită ( $\rho=0,40$ ;  $p=0,000$ ), PS în penumbra persistentă ( $\rho=0,42$ ;  $p=0,002$ ), PS în hiperperfuzie ( $\rho=0,63$ ;  $p=0,001$ ) și PS în emisfera afectată ( $\rho=0,43$ ;  $p=0,000$ ). A fost constatată o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între TH și valorile relative perfuzionale de control Tmax ( $\rho=0,26$ ;  $p=0,002$ ), MTT ( $\rho=0,29$ ;  $p=0,001$ ) și TTP ( $\rho=0,20$ ;  $p=0,015$ ) în emisfera afectată.

Tratament și evoluția clinică. Pacienții cu AVCIA și TH și pacienții fără TH nu se deosebeau semnificativ statistic în funcție de tratamentul administrat: tromboliză intravenoasă (3 – 12,0% și 8 – 10,7%, respectiv;  $p=0,067$ ), tromboextracție (1 – 4,0% și 2 – 2,7%, respectiv;  $p=0,068$ ) și tratament conform Protocolului clinic instituțional (22 – 88,0% și 67 – 89,3%, respectiv;  $p>0,105$ ).

Frecvențele procedurilor intervenționale totale în timpul spitalizării, perioadei de spitalizare, ratei de decese, scorului mRS nefavorabil, valorile medii ale scorului NIHSS și scorului mRS externare au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții cu TH, iar frecvențele scorului mRS favorabil și statutului de pacient independent fără asistență - semnificativ statistic mai mari la pacienții fără TH (tabelul 17, figura 30).

**Tabelul 17. Frecvența procedurilor intervenționale în timpul spitalizării și rezultatul clinic la externare la pacienții cu și fără transformare hemoragică**

Indicatorul	Pacienții cu TH		Pacienții fără TH		p
	abs.	%	abs.	%	
Proceduri intervenționale în timpul spitalizării (total)	13	52,0	15	20,0	0,004
Craniotomia decompresivă	-	-	1	1,3	0,234
Endarterectomia/stentarea arterelor cervicale	2	8,0	3	4,0	0,596
Conectarea la aparatul pentru respirație artificială	10	40,0	13	17,3	0,028
Administrarea terapiei hiperosmolare	10	40,0	9	12,0	0,001

Hemotransfuzie	4	16,0	2	2,7	0,033
Rata de deces	8	32,0	9	12,0	0,03
Scorul mRS favorabil (0-2 puncte)	7	28,0	47	62,7	0,005
Scorul mRS nefavorabil (3-6 puncte) la externare	18	72,0	28	37,3	0,005
Statut de pacient independent fără asistență	5	29,4	40	60,6	0,040
Statut de pacient independent cu asistență	5	29,4	15	22,7	0,522
Statut de pacient dependent	7	41,2	11	16,7	0,435
Perioada de spitalizare, zile (X±ES)	15,56±2,3		10,47±0,8		0,043
Scorul NIHSS la externare, puncte (X±ES)	8,94±1,5		5,38±0,7		0,019
Scorul mRS la externare, puncte (X±ES)	3,60±0,4		2,17±0,2		0,001

Notă. NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale, mRS - modified Rankin scale, TH – transformare hemoragică.

### 3.3. Rezultatele clinice și imagistice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu stenoză semnificativă a arterei carotide interne (care posibil participă în formarea fenomenului de preconditionare ischemică)

În lotul general de studiu au fost considerați cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  36 (36,0%) de pacienți cu AVCIA de aceeași parte unde a fost diagnosticată stenoza ACI  $\geq 70\%$  prin metodele USG și angiografia TC (ATC). Loturile de pacienți cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  erau similare în funcție de sex: bărbați (22 – 61,1% și 32 – 50,0%, respectiv;  $p=0,205$ ) și femei (14 – 38,9% și 32 – 50,0%, respectiv;  $p=0,412$ ). Pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  aveau AVCIA în alte sisteme arteriale, dar nu  $\geq 70\%$ .

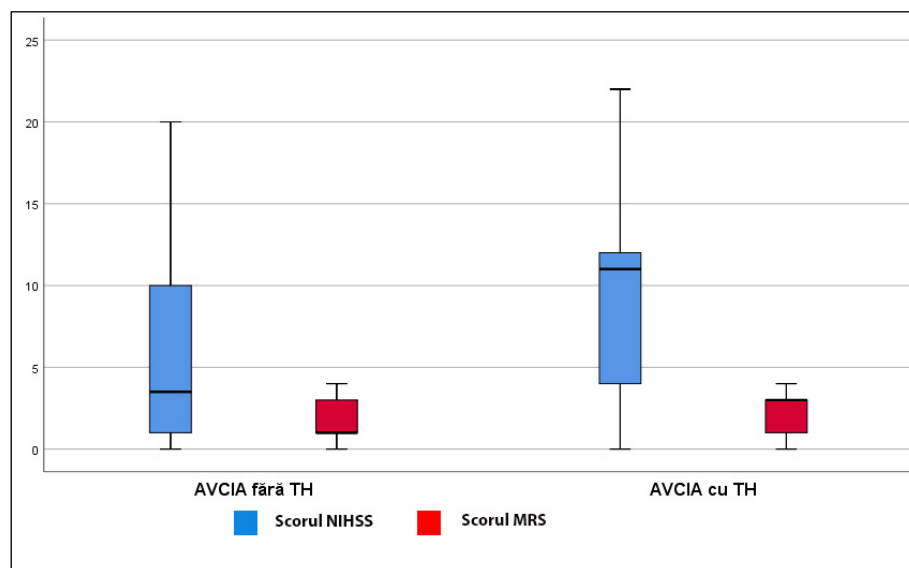


Figura 30. Scorul NIHSS și scorul mRS la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără TH la externare (valori medii).

Notă. NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale, mRS – modified Rankin scale, TH – transformare hemoragică, AVC – accident vascular cerebral.



Pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  erau similari ( $p > 0,05$ ) în funcție de fiecare factor de risc (FR) în parte: respectiv, HTA – în 36 (100,0%) și 62 (96,9%) de cazuri, afecțiuni ale arterelor coronariene sau alte maladii cardiovasculare – în 30 (83,3%) și 56 (87,5%) de cazuri, fibrilație atrială – în 15 (41,7%) și 31 (48,4%) de cazuri, obezitate de diferit grad – în 5 (13,9%) și 16 (25,0%) cazuri, hiperlipidemie – în 6 (16,7%) și 14 (21,9%) cazuri, diabet zaharat – în 8 (22,2%) și 17 (26,6%) cazuri, atac ischemic tranzitoriu în antecedente – în 5 (13,9%) și 4 (6,3%) cazuri, tabagism – în 3 (8,3%) și 5 (7,8%) cazuri și migrenă – în 1 (2,8%) și 0 (0%) cazuri.

Analiza în funcție de numărul de FR la fiecare subiect cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , de asemenea, nu a constatat diferențe semnificative statistice ( $p > 0,05$ ): respectiv, un FR au menționat 3 (8,3%) și 5 (7,8%) pacienți, 2 FR – 6 (16,7%) și 7 (10,9%) pacienți, 3 FR – 17 (47,2%) și 29 (45,3%) de pacienți, 4 FR – 8 (22,2%) și 17 (26,6%) pacienți, 5 FR – 1 (2,8%) și 5 (7,8%) pacienți, 6 FR – 1 (2,8%) și 1 (1,6%) pacient, 1-3 FR – 26 (72,2%) și 41 (64,0%) de pacienți și 4-6 FR – 10 (27,8%) și 23 (36,0%) de pacienți (figura 31).

Pacienții din ambele subloturi de studiu au administrat similar ( $p > 0,05$ ) tratament în antecedente, atât în general (15 – 41,6% pacienți cu AVCIA cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  și 32 – 50,0% pacienți cu AVCIA fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , cât și în funcție de remediile folosite: antiagregante – 12 (33,3%) pacienți cu AVCIA cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  și 26 (40,6%) pacienți cu AVCIA fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  și anticoagulante – 3 (8,3%) pacienți cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  și 6 (9,4%) pacienți fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

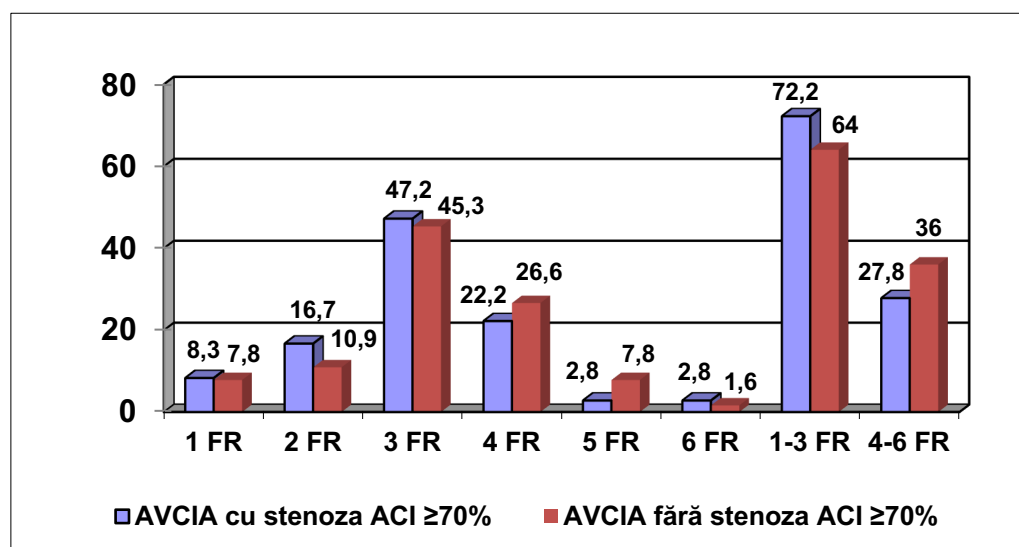


Figura 31. Numărul factorilor de risc la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne  $\geq 70\%$  (%).

Notă. AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, ACI – artera carotida internă.

Valoarea medie a perioadei de adresare după asistență medicală a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVCIA și stenoza ACI  $\geq 70\%$  ( $299,27 \pm 48,2$  minute și  $166,02 \pm 21,3$  minute;  $p = 0,013$ ). Debutul simptomelor în primele 3 ore era semnificativ statistic

mai mare la pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  (45 - 70,3% și 14 - 38,9%, respectiv;  $p=0,004$ ). În celelalte cazuri, la pacienții cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ , nu au fost constatate diferențe semnificative statistic: 3-6 ore – 9 (25,0%) și 6 (9,4%), 6-12 ore – 6 (16,7%) și 8 (12,5%), 12-24 ore – 1 (2,8%) și 0 (0%), *wake-up* – 4 (11,1%) și 4 (6,3%) și debut necunoscut – 2 (5,6%) și 1 (1,6%), respectiv.

Pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$ , de regulă, aveau un debut al bolii subacut cu acuze de amorțeli în una din extremități, la care peste 30-60 de minute se asocia pareza mimică de tip central sau slăbiciunea în porțiunea proximală a membrului inferior. Frecvența manifestărilor clinice principale era similară ( $p>0,05$ ) la pacienții cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  ( $p>0,05$ ): afazia/disfazia – în 28 (77,8%) și 52 (81,3%) de cazuri, hemiplegia/hemipareza – în 31 (86,1%) și 54 (84,4%) de cazuri, neglect – în 8 (22,0%) și 10 (15,6%) cazuri, hemisindrom senzitiv – în 15 (41,7%) și 32 (50,0%) de cazuri și dereglări de câmp vizual – în 6 (16,7%) și 20 (31,3%) de cazuri, respectiv. Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic ( $p>0,05$ ) nici în funcție de numărul manifestărilor clinice: 1-3 manifestări clinice prezentau 28 (77,7%) de pacienți cu AVCIA și stenoza  $ACI \geq 70\%$  și 51 (79,6%) de pacienți fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ , iar 4-5 manifestări clinice – 8 (22,3%) pacienți cu AVCIA și stenoza  $ACI \geq 70\%$  și 13 (20,4%) pacienți fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ .

La internare, scorul NIHSS ( $10,78 \pm 1,0$  puncte și  $12,50 \pm 0,9$  puncte, respectiv;  $p=0,354$ ), deși prezenta o tendință ne semnificativă de creștere la pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ , era similară la pacienții din ambele subloturi de studiu. Evaluarea atrofiei cerebrale conform scalei atrofiei corticale cerebrale (ACG) nu a constatat diferențe semnificative statistic ( $p>0,05$ ) în subloturile de pacienți cu sau fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ : ACG 0 a fost relevată la 4 (11,1%) și 12 (18,8%) pacienți, ACG de gradul 1 – la 10 (50,0%) și 33 (51,6%) de pacienți, ACG de gradul 2 – la 14 (38,9%) și 18 (28,1%) pacienți și ACG de gradul 3 – la 0 (0%) și 1 (1,6%) pacient, respectiv. Conform scorului Koedam (atrofie parieto-occipitală), gradul 1 a fost determinat semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu AVCIA fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  (33 – 51,6% și 11 – 30,6% pacienți, respectiv;  $p=0,015$ ), gradul 2 – la pacienții cu AVCIA și stenoza  $ACI \geq 70\%$  (20 – 55,6% și 16 – 25,0% pacienți, respectiv;  $p=0,003$ ), iar frecvența gradului 0 (4 – 11,0% și 14 – 21,9% pacienți, respectiv;  $p=0,205$ ) și gradului 3 (1 – 2,8% și 1 – 1,6% pacient, respectiv;  $p=0,321$ ) era similară la pacienții cu sau fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ .

Evaluarea *medial temporal atrophy* (MTA) pe stânga a relevat gradul 2 semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$  (13 – 36,1% și 6 – 9,4% pacienți, respectiv;  $p=0,001$ ), iar gradul 0 (6 – 16,7% și 16 – 25,0% pacienți, respectiv), gradul 1 (12 – 33,3% și 31 – 48,4% pacienți, respectiv), gradul 3 (5 – 13,9% și 10 – 15,6% pacienți, respectiv) și gradul 4 (0 – 0% și 1 – 1,6% pacienți, respectiv) aveau frecvențe similare ( $p>0,05$ ) la pacienții cu sau fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ . Estimarea MTA pe dreapta a constatat gradul 2 semnificativ statistic mai

frecvent la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  (13 - 36,1% și 8 - 12,5% pacienți, respectiv;  $p=0,014$ ), iar gradul 0 (7 - 19,4% și 14 - 21,9% pacienți, respectiv), gradul 1 (11 - 30,6% și 29 - 45,3% pacienți, respectiv), gradul 3 (3 - 8,3% și 11 - 17,2% pacienți, respectiv) și gradul 4 (2 - 5,6% și 2 - 3,1% pacienți, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) la pacienții cu sau fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ . Aprecierea valorii medii bilaterale a MTA a remarcat gradul 2 semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu AVCIA și stenoza ACI  $\geq 70\%$  (12 - 32,2% și 8 - 12,5% pacienți, respectiv;  $p=0,013$ ), iar gradul 0 (6 - 16,7% și 14 - 21,9% pacienți, respectiv), gradul 1 (12 - 33,3% și 31 - 48,4% pacienți, respectiv), gradul 3 (6 - 16,7% și 10 - 15,6% pacienți, respectiv) și gradul 4 (0 - 0% și 1 - 1,6% pacienți, respectiv) aveau frecvențe similare ( $p>0,05$ ) la pacienții cu sau fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ . La pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  gradul MTA era mai mare de partea stenozei (figura 32).

Ambele subloturi de studiu erau similare ( $p>0,05$ ) în privința tipului de hidrocefalie, modificărilor hidrocefalo-atrofice, AVC suportat non-lacunar și lacunar. Hidrocefalie comunicantă, ex-vacuo atrofică a fost constatată la 15 (41,7%) pacienți cu AVCIA și stenoza ACI  $\geq 70\%$  și la 19 (29,7%) pacienți fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , hidrocefalie comunicantă, normotensivă - la 5 (13,9%) și la 10 (15,6%) pacienți, respectiv. Modificările hidrocefalo-atrofice corespund normelor de vârstă la 22 (61,1%) de pacienți cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  și la 51 (79,7%) de pacienți fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , sunt mai avansate decât norma la 14 (38,9%) și 13 (20,3%) pacienți, respectiv. AVC suportat non-lacunar a fost depistat la 14 (38,9%) pacienți cu stenoza

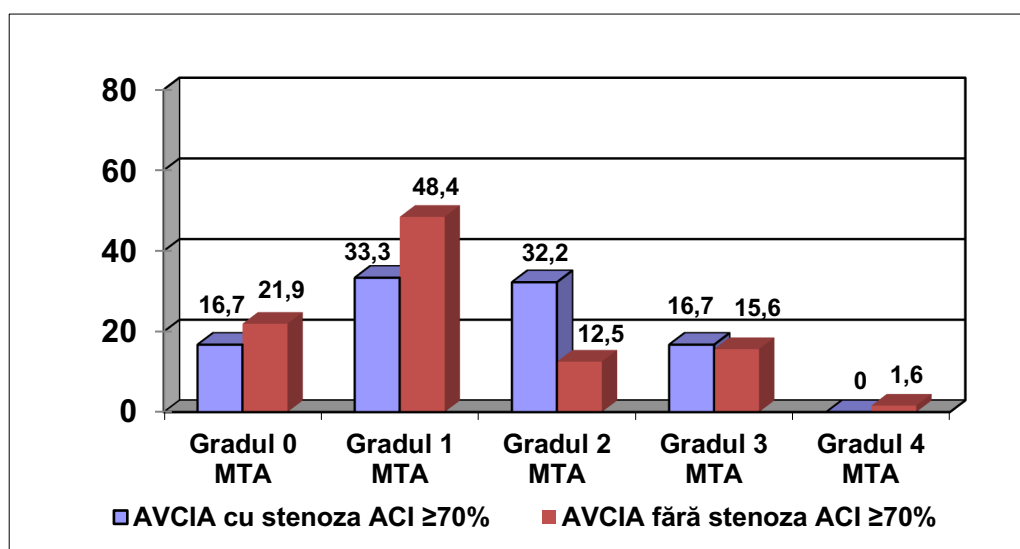


Figura 32. Frecvența MTA la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne  $\geq 70\%$  (valoarea medie bilaterală, %).

Notă. MTA - *medial temporal atrophy score*, AVC - accident vascular cerebral, AVCIA - accident vascular cerebral ischemic acut, ACI - artera carotidă internă.

ACI  $\geq 70\%$  și la 20 (31,2%) de pacienți fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , iar AVC suportat lacunar - la 24 (66,7%) și 36 (56,2%) de pacienți, respectiv.

Frecvența depistării semnului de arteră hiperdensă pe ACI (7 – 19,4% pacienți și 9 – 14,1% pacienți, respectiv), pe ACM-M1 (13 – 36,1% pacienți și 20 – 31,3% pacienți, respectiv), pe artera bazilară (1 – 2,8% pacient și 1 – 1,6% pacient, respectiv), pe ACM-M2 (11 – 30,6% pacienți și 12 – 18,8% pacienți, respectiv), pe ACM-M3 (3 – 8,3% pacienți și 3 – 4,7% pacienți, respectiv) și pe ACP (1 – 2,8% pacient și 3 – 4,7% pacienți, respectiv) era similară ( $p>0,05$ ) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

Valoarea medie a scorului TC non-contrast ASPECTS ( $9,03\pm 0,4$  și  $9,20\pm 0,2$ , respectiv), valoarea medie a scorului „*whole brain*” ( $14,97\pm 0,4$  puncte și  $15,16\pm 0,2$  puncte, respectiv) și vizualizarea punctului de ocluzie arterială la angiografia dinamică derivată din perfuzia prin tomografie computerizată (ADPTC) (28 – 77,8% pacienți și 46 – 71,9% pacienți, respectiv), de asemenea, erau similare ( $p>0,05$ ) la pacienții din ambele subloturi de studiu.

Ocluzia arterială era similară ( $p>0,05$ ) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ : pe ACI (11 – 30,6% pacienți și 13 – 20,3% pacienți, respectiv), pe ACM-M1 (15 – 41,7% pacienți și 27 – 42,2% pacienți, respectiv), pe artera bazilară (1 – 2,8% pacient și 2 – 3,1% pacienți, respectiv), pe ACM-M2 (11 – 30,6% pacienți și 20 – 31,3% pacienți, respectiv), pe ACM-M3 (4 – 11,1% pacienți și 7 – 10,9% pacienți, respectiv), pe ACA (1 – 2,8% pacient și 0 – 0% pacient, respectiv) și pe ACP (2 – 5,6% pacienți și 5 – 7,8% pacienți, respectiv).

Analiza în funcție de numărul de artere ocluzate a constatat rezultate similare ( $p>0,05$ ) la pacienții din ambele subloturi de studiu: lipsa ocluziei de artere (8 – 22,2% pacienți și 16 – 25,0% pacienți, respectiv), ocluzia unei artere (14 – 38,9% pacienți și 25 – 39,1% pacienți, respectiv) și ocluzia a 2-3 artere (14 – 38,9% pacienți și 23 – 35,9% pacienți, respectiv).

Evaluarea rezultatelor perfuziei cerebrale prin tomografie computerizată (PTC) la internarea pacienților a constatat că valorile medii ale scorului ASPECTS a penumbrei ( $4,22\pm 0,5$  puncte și  $5,30\pm 0,4$  puncte, respectiv), scorului „*whole brain*” a penumbrei ( $9,75\pm 0,7$  puncte și  $10,78\pm 0,4$  puncte, respectiv), scorului ASPECTS a nucleului ( $7,56\pm 0,4$  puncte și  $7,92\pm 0,3$  puncte, respectiv), scorului „*whole brain*” a nucleului ( $13,50\pm 0,4$  puncte și  $13,83\pm 0,3$  puncte, respectiv), Tmax ASPECTS ( $4,11\pm 0,6$  puncte și  $4,95\pm 0,4$  puncte, respectiv), MTT ASPECTS ( $3,83\pm 0,5$  puncte și  $4,66\pm 0,4$  puncte, respectiv), CBV ASPECTS ( $7,75\pm 0,4$  puncte și  $7,81\pm 0,3$  puncte, respectiv), CBF ASPECTS ( $5,53\pm 0,5$  puncte și  $5,81\pm 0,4$  puncte, respectiv), TTP ASPECTS ( $4,28\pm 0,5$  puncte și  $4,84\pm 0,5$  puncte, respectiv), PS ASPECTS ( $7,39\pm 0,5$  puncte și  $7,55\pm 0,3$  puncte, respectiv), MSI ASPECTS ( $7,33\pm 0,5$  puncte și  $7,47\pm 0,4$  puncte, respectiv), PEI ASPECTS ( $7,17\pm 0,5$  puncte și  $7,44\pm 0,4$  puncte, respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) la pacienții cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ . Analiza de corelație nu a relevat asocieri statistice semnificative între stenoza ACI  $\geq 70\%$  și parametrii enumerați anterior.

Valorile medii calculate de „*tissue classification*” au constatat o tendință de reducere a volumului nucleului (21,14±4,7 ml și 22,29±3,7 ml, respectiv), o tendință de creștere a volumelor penumbrei (70,02±9,8 ml și 64,50±7,1 ml, respectiv) și hipoperfuziei (86,29±11,6 ml și 83,49±9,2 ml, respectiv) la pacienții cu AVCIA și stenoza ACI ≥70%, care nu au atins certitudine statistică (p>0,05).

Valorile absolute și relative perfuzionale la internare în nucleu și valorile relative perfuzionale la internare în emisfera afectată erau similare din punct de vedere statistic la pacienții din ambele subloturi de studiu. Valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră și în emisfera afectată aveau în majoritatea cazurilor o tendință de reducere la pacienții cu stenoza ACI ≥70%, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără stenoza ACI ≥70%, care însă nu a atins certitudine statistică. Aceasta se explică prin faptul că țesutul la pacienții cu stenoza ACI ≥70% este deja „acomodat” cu hipoperfuzia (tabelul 18).

Frecvența modificărilor locale hemodinamice, vizualizate la USG arterelor carotide (35 – 97,2% și 45 – 70,3%, respectiv; p=0,002) era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu stenoza ACI ≥70%, iar frecvențele kinkingului hemodinamic semnificativ (21 – 58,3% și 31 – 48,4% de pacienți, respectiv), vaselor carotidiene extaziat deformate (3 – 8,3% și 3 – 4,7% pacienți, respectiv) și hipoplaziei arteriale cu insuficiență hemodinamică (15 – 41,7% și 23 – 35,9% de pacienți, respectiv) erau similare (p>0,05) la pacienții cu stenoza ACI ≥70% și la pacienții fără stenoza ACI ≥70%.

**Tabelul 18. Valorile absolute și relative perfuzionale la internare (X±ES) în nucleu, în penumbră și în emisfera afectată la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără stenoza ACI ≥70%**

<b>Indicatorul</b>	<b>Pacienții cu stenoza ACI ≥70%</b>	<b>Pacienții fără stenoza ACI ≥70%</b>	<b>P</b>
Tmax absolut în nucleu (sec)	9,53±0,4	10,18±0,4	NS
MTT absolut în nucleu (sec)	13,88±0,9	14,30±0,7	NS
CBV absolut în nucleu (ml/100g)	0,60±0,03	0,60±0,03	NS
CBF absolut în nucleu (ml/100g/min)	4,25±0,3	4,22±0,3	NS
TTP absolut în nucleu (sec)	19,58±0,8	20,56±0,5	NS
PS absolut în nucleu (ml/100g/min)	0,75±0,2	0,92±0,2	NS
MSI absolut în nucleu	0,42±0,07	0,47±0,08	NS
PEI absolut în nucleu	0,02±0,01	0,02±0,005	NS
Tmax relativ în nucleu (%)	195,59±10,4	223,67±10,5	NS
MTT relativ în nucleu (%)	160,07±11,2	181,88±9,2	NS
CBV relativ în nucleu (%)	33,56±2,0	32,48±2,0	NS
CBF relativ în nucleu (%)	27,63±2,1	26,50±2,1	NS
TTP relativ în nucleu (%)	139,63±6,3	146,96±5,0	NS
PS relativ în nucleu (%)	148,52±47,3	206,02±35,6	NS
MSI relativ în nucleu (%)	46,92±5,8	47,75±6,7	NS
PEI relativ în nucleu (%)	30,19±2,3	33,50±2,9	NS

Tmax absolut în penumbră (sec)	10,35±0,3	11,04±0,3	NS
MTT absolut în penumbră (sec)	16,44±0,4	17,31±0,4	NS
CBV absolut în penumbră (ml/100g)	7,48±5,7	1,88±0,09	NS
CBF absolut în penumbră (ml/100g/min)	8,51±0,4	8,36±0,5	NS
TTP absolut în penumbră (sec)	19,97±0,6	19,84±0,4	NS
PS absolut în penumbră (ml/100g/min)	1,30±0,2	1,26±0,1	NS
MSI absolut în penumbră	0,64±0,06	0,62±0,05	NS
PEI absolut în penumbră	0,03±0,01	0,03±0,009	NS
Tmax relativ în penumbră (%)	222,77±9,1	244,52±9,5	NS
MTT relativ în penumbră (%)	203,40±8,2	222,05±7,7	NS
CBV relativ în penumbră (%)	97,49±3,0	97,46±3,6	NS
CBF relativ în penumbră (%)	50,11±2,3	49,66±2,9	NS
TTP relativ în penumbră (%)	140,11±3,3	141,93±3,2	NS
PS relativ în penumbră (%)	264,57±36,1	296,03±33,0	NS
MSI relativ în penumbră (%)	72,94±6,9	68,56±7,4	NS
PEI relativ în penumbră (%)	82,54±3,2	76,97±2,7	NS
Tmax absolut în emisfera afectată (sec)	6,87±0,3	7,15±0,2	NS
MTT absolut în emisfera afectată (sec)	11,17±0,5	11,35±0,3	NS
CBV absolut în emisfera afectată (ml/100g)	1,83±0,1	1,87±0,1	NS
CBF absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	14,74±0,8	13,52±0,5	NS
TTP absolut în emisfera afectată (sec)	15,85±0,5	16,26±0,4	NS
PS absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	0,79±0,1	0,71±0,1	NS
MSI absolut în emisfera afectată	0,86±0,05	0,88±0,05	NS
PEI absolut în emisfera afectată	0,04±0,02	0,03±0,01	NS
Tmax relativ în emisfera afectată (%)	145,83±7,0	157,22±6,8	NS
MTT relativ în emisfera afectată (%)	133,31±5,1	144,23±5,1	NS
CBV relativ în emisfera afectată (%)	100,22±2,3	96,86±2,0	NS
CBF relativ în emisfera afectată (%)	86,11±2,3	80,59±2,1	NS
TTP relativ în emisfera afectată (%)	110,97±2,7	116,83±2,1	NS
PS relativ în emisfera afectată (%)	167,57±20,0	169,56±18,1	NS
MSI relativ în emisfera afectată (%)	95,89±4,3	89,00±3,1	NS
PEI relativ în emisfera afectată (%)	98,22±2,0	94,00±1,9	NS

Notă. AVC – accident vascular cerebral, ACI – artera carotida internă, MTT – *mean transit time*, CBV – *cerebral blood volume*, CBF – *cerebral blood flow*, TTP – *time to peak*, PS – *permeability surface*, MSI – *mean slope of increase*, PEI – *positive enhancement integral*, NS – ne semnificativ.

Angiografia prin TC clasică, efectuată la 10 (27,8%) pacienți cu AVCIA cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  și la 9 (14,1%) pacienți cu AVCIA fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , a constatat că frecvența kinkingului hemodinamic semnificativ (6 – 16,7% și 3 – 4,7%, respectiv) și frecvența hipoplaziei arteriale cu insuficiență hemodinamică (5 – 13,9% și 4 – 6,3%, respectiv) erau similare ( $p < 0,05$ ) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

Evaluarea leziunii ischemice constituite a remarcat scor ASPECTS (6,31±0,5 puncte și 6,11±0,4 puncte, respectiv), scor „*whole brain*” (12,08±0,5 puncte și 11,75±0,4 puncte, respectiv), numărul zonelor cu AVC în bazinul ACM (23,69±4,2 și 25,20±3,3, respectiv) și numărul zonelor cu AVC total pe creier (24,61±4,4 și 26,59±3,5, respectiv) similare ( $p > 0,05$ ) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

Deși a fost constatată o tendință de creștere a frecvenței transformării hemoragice (TH) la pacienții cu AVCIA fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , comparativ cu pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  (17 – 26,6% și 8 – 22,2%, respectiv;  $p=0,076$ ), această diferență nu a atins certitudine statistică. În funcție de tipul de TH, frecvența infarctului hemoragic 1 (IH1) (2 – 5,6% și 1 – 1,6%, respectiv;  $p=0,205$ ) și hematomului parenchimos 2 (HP2) (3 – 8,3% și 4 – 6,3%, respectiv;  $p=0,433$ ) aveau o tendință de creștere la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$ , iar frecvența IH2 (1 – 2,8% și 5 – 7,8%, respectiv;  $p=0,235$ ) și HP1 (2 – 5,6% și 7 – 10,9%, respectiv;  $p=0,254$ ) - o tendință de creștere la pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

Frecvențele cazurilor totale de edem cerebral, edemului cerebral local, edemului cerebral global exprimat și angajării trunchiului cerebral aveau o tendință de creștere la pacienții cu AVCIA și stenoza ACI  $\geq 70\%$ , iar frecvențele edemului cerebral difuz moderat, cazurilor totale de deplasare a structurilor medii cerebrale, inclusiv de deplasare minimală și de deplasare accentuată aveau o tendință de creștere la pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ . Însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică (tabelul 19).

Evaluarea scorului de reperfuzie TICI și a gradului de dezvoltare a colateralelor (conform scalei Miteff) a evidențiat frecvențe similare ( $p>0,05$ ) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  a lipsei revascularizării (6 – 16,7% și 12 – 18,8%, respectiv), a revascularizării insuficiente (14 – 38,9% și 26 – 40,6%, respectiv) și a revascularizării bune (16 – 44,4% și 26 – 40,6%, respectiv), a gradului accentuat de dezvoltare a colateralelor (21 – 58,3% și

**Tabelul 19. Frecvența edemului cerebral, deplasării structurilor medii cerebrale și angajării trunchiului cerebral la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără stenoza arterei carotide interne  $\geq 70\%$**

Indicatorul	Pacienții cu stenoza ACI $\geq 70\%$		Pacienții fără stenoza ACI $\geq 70\%$		P
	abs.	%	abs.	%	
Edem cerebral (cazuri totale)	20	55,6	32	50,0	NS
- edem cerebral local	14	38,9	14	21,9	NS
- edem cerebral difuz moderat	4	11,1	15	23,4	NS
- edem cerebral global exprimat	2	5,6	3	4,7	NS
Deplasarea structurilor medii cerebrale (cazuri totale)	4	11,1	14	21,9	NS
- deplasare minimală ( $\leq 3$ mm)	2	5,6	9	14,1	NS
- deplasare accentuată ( $\geq 4$ mm)	2	5,6	5	7,8	NS
Angajarea trunchiului cerebral	2	5,6	3	4,7	NS

Notă. AVC – accident vascular cerebral, ACI – artera carotida internă, NS – nesemnificativ.

28 – 43,8%, respectiv), a colateralelor moderat dezvoltate (11 – 30,6% și 24 – 37,5%, respectiv) și a colateralelor nedezvoltate (4 – 11,1% și 12 – 18,8%, respectiv).

Perfuzia cerebrală prin TC de control a evidențiat frecvențe similare ( $p>0,05$ ) a hipoperfuziei în leziunea constituită (53 – 82,8% și 26 – 72,2%, respectiv), hipoperfuziei în penumbra persistentă (36 – 56,3% și 25 – 69,4%, respectiv), hiperperfuziei (10 – 15,6% și 8 – 22,2%, respectiv) și perfuziei normale (6 – 9,4% și 7 – 19,4%, respectiv) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ .

Valorile medii ale leziunii constituite în zonele arterei afectate ( $22,53 \pm 4,2$  și  $24,97 \pm 3,4$ , respectiv), hiperperfuziei în zonele arterei afectate ( $5,47 \pm 2,5$  și  $1,88 \pm 0,7$ , respectiv), leziunii constituite în zonele pe creier total ( $23,97 \pm 4,4$  și  $26,38 \pm 3,5$ , respectiv) și hiperperfuziei în zonele pe creier total ( $5,67 \pm 2,6$  și  $1,88 \pm 0,7$ , respectiv) erau similare ( $p>0,05$ ) la pacienții cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ . Valorile medii ale penumbrei persistente în bazinul vascular afectat ( $15,06 \pm 3,0$  și  $7,84 \pm 1,6$ , respectiv;  $p=0,039$ ) și penumbrei persistente în zonele "whole brain" ( $19,39 \pm 4,4$  și  $10,06 \pm 1,9$ , respectiv;  $p=0,028$ ) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$  (tabelul 20).

Valorile absolute și relative perfuzionale de control în leziunea constituită, în penumbra persistentă, în hiperperfuzie și în emisfera afectată erau similare la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ . Doar valoarea absolută perfuzională de control în hiperperfuzie MSI a fost semnificativ statistic mai mare, iar valoarea absolută perfuzională de control în emisfera afectată CBV – semnificativ statistic mai mică la pacienții cu AVCIA și stenoza  $ACI \geq 70\%$ , comparativ cu pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  (tabelul 21, figura 22, 23).

Pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$  și pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  nu se deosebeau semnificativ statistic ( $p>0,05$ ) în funcție de tratamentul administrat: tromboliză intravenoasă

**Tabelul 20. Valorile perfuziei cerebrale prin TC de control ( $X \pm ES$ ) cu diferență statistică la pacienții cu AVC ischemic acut cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$**

Indicatorul	Pacienții cu AVCIA și stenoza $ACI \geq 70\%$	Pacienții cu AVCIA fără stenoza $ACI \geq 70\%$	P
Penumbra persistentă în bazinului arterial afectat	$15,06 \pm 3,0$	$7,84 \pm 1,6$	0,039
Penumbra persistentă în zonele "whole brain"	$19,39 \pm 4,4$	$10,06 \pm 1,9$	0,028
MSI absolut în hiperperfuzie	$1,71 \pm 0,3$	$1,10 \pm 0,1$	0,032
CBV absolut în emisfera afectată (ml/100g)	$1,65 \pm 0,1$	$1,87 \pm 0,1$	0,011

Notă. AVC – accident vascular cerebral, TC – tomografie computerizată,  $ACI$  – artera carotida internă, AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, CBV – cerebral blood volume, MSI – mean slope of increase.

(3 – 8,3% și 8 – 12,5%, respectiv), tromboextracție (3 – 8,3% și 0 – 0%, respectiv) și tratament conform Protocolului clinic instituțional (32 – 88,9% și 57 – 89,1%, respectiv).

Frecvențele procedurilor terapeutice intervenționale în timpul spitalizării (7 – 19,4% și 21 – 32,8%, respectiv), inclusiv conectarea la aparatul pentru respirație artificială (6 – 16,7% și



17 – 26,6%, respectiv), administrarea terapiei hiperosmolare (6 – 16,7% și 13 – 20,3%, respectiv), craniotomia decompresivă (0 – 0% și 1 – 1,6%, respectiv), endarterectomia/stentarea arterelor cervicale (3 – 8,3% și 2 – 3,1%, respectiv), perioada de spitalizare (11,69±1,5 zile și 11,77±1,1 zile, respectiv), rata de decese (5 – 13,9% și 12 – 18,8%, respectiv), scorul NIHSS la externare (5,61±1,0 puncte și 6,40±0,8 puncte, respectiv) și scorul mRS la externare (2,44±0,3 puncte și 2,58±0,2 puncte, respectiv) (figura 33), inclusiv scorul mRS nefavorabil (17 – 47,2% și 29 – 45,3%, respectiv) și scorul mRS favorabil (19 – 52,8% și 35 – 54,7%, respectiv), deși prezentau o tendință ne semnificativă de creștere la pacienții cu AVCIA fără stenoza ACI ≥70%, au fost similare (p=0,345) în ambele subloturi de studiu.

Statutul de pacient independent fără asistență (17 – 54,8% și 28 – 53,8%, respectiv), statutul de pacient independent cu asistență (7 – 22,6% și 13 – 25,0%, respectiv) și statutul de pacient dependent (7 – 22,6% și 11 – 21,2%, respectiv) erau similare (p>0,05) la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI ≥70%.

**Tabelul 21. Valorile absolute și relative perfuzionale de control (X±ES) în leziunea constituită, în penumbră, în hiperperfuzie și în emisfera afectată la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza arterei carotide interne ≥70%**

<b>Indicatorul</b>	<b>Pacienții cu AVCIA și stenoza ACI ≥70%</b>	<b>Pacienții cu AVCIA fără stenoza ACI ≥70%</b>	<b>P</b>
Tmax absolut în leziune constituită (sec)	9,77±0,8	9,62±0,5	NS
MTT absolut în leziune constituită (sec)	14,22±1,3	14,59±0,7	NS
CBV absolut în leziune constituită (ml/100g)	0,90±0,1	0,75±0,1	NS
CBF absolut în leziune constituită (ml/100g/min)	7,28±1,1	6,88±0,8	NS
TTP absolut în leziune constituită (sec)	20,91±1,3	19,84±0,7	NS
PS absolut în leziune constituită (ml/100g/min)	0,79±0,3	0,62±0,1	NS
MSI absolut în leziune constituită	0,55±0,1	0,38±0,03	NS
PEI absolut în leziune constituită	0,01±0,001	0,01±0,0005	NS
Tmax relativ în leziune constituită (%)	204,85±17,4	196,04±9,6	NS
MTT relativ în leziune constituită (%)	166,67±15,0	172,79±8,7	NS
CBV relativ în leziune constituită (%)	60,11±13,5	41,96±3,5	NS
CBF relativ în leziune constituită (%)	43,19±6,3	40,55±4,7	NS
TTP relativ în leziune constituită (%)	143,37±8,0	140,88±5,4	NS
PS relativ în leziune constituită (%)	149,04±35,8	131,36±19,9	NS
MSI relativ în leziune constituită (%)	55,33±8,7	40,98±3,1	NS
PEI relativ în leziune constituită (%)	45,00±7,5	40,71±3,5	NS
Tmax absolut în penumbră (sec)	9,48±0,5	9,35±0,4	NS
MTT absolut în penumbră (sec)	14,49±0,7	14,80±0,7	NS
CBV absolut în penumbră (ml/100g)	1,72±0,1	1,90±0,1	NS
CBF absolut în penumbră (ml/100g/min)	10,48±0,8	10,83±0,6	NS
TTP absolut în penumbră (sec)	19,48±0,8	18,77±0,6	NS
PS absolut în penumbră (ml/100g/min)	0,91±0,1	0,81±0,1	NS
MSI absolut în penumbră	0,62±0,04	0,66±0,04	NS
PEI absolut în penumbră	0,02±0,0009	0,02±0,0008	NS

Tmax relativ în penumbră (%)	198,29±12,2	190,11±11,0	NS
MTT relativ în penumbră (%)	170,42±9,4	174,03±9,7	NS
CBV relativ în penumbră (%)	103,71±6,3	101,61±3,6	NS
CBF relativ în penumbră (%)	65,29±4,8	65,17±3,4	NS
TTP relativ în penumbră (%)	132,21±6,0	135,86±5,2	NS
PS relativ în penumbră (%)	191,38±32,7	178,00±24,2	NS
MSI relativ în penumbră (%)	75,54±5,0	68,28±3,5	NS
PEI relativ în penumbră (%)	80,71±5,3	81,72±4,1	NS
Tmax absolut în hiperperfuzie (sec)	4,01±0,3	3,89±0,2	NS
MTT absolut în hiperperfuzie (sec)	7,72±0,4	7,18±0,3	NS
CBV absolut în hiperperfuzie (ml/100g)	2,45±0,1	2,27±0,1	NS
CBF absolut în hiperperfuzie (ml/100g/min)	22,96±0,8	23,71±1,7	NS
TTP absolut în hiperperfuzie (sec)	13,83±1,1	13,81±0,6	NS
PS absolut în hiperperfuzie (ml/100g/min)	1,03±0,5	0,49±0,1	NS
MSI absolut în hiperperfuzie	1,71±0,3	1,10±0,1	0,032
PEI absolut în hiperperfuzie	0,03±0,0001	0,03±0,002	NS
Tmax relativ în hiperperfuzie (%)	80,44±5,0	77,55±4,3	NS
MTT relativ în hiperperfuzie (%)	88,22±4,7	83,45±4,9	NS
CBV relativ în hiperperfuzie (%)	169,33±20,0	125,09±7,9	NS
CBF relativ în hiperperfuzie (%)	138,11±4,7	144,64±8,4	NS
TTP relativ în hiperperfuzie (%)	95,78±5,0	90,73±3,4	NS
PS relativ în hiperperfuzie (%)	195,44±56,8	129,73±25,0	NS
MSI relativ în hiperperfuzie (%)	168,56±11,3	144,09±8,1	NS
PEI relativ în hiperperfuzie (%)	149,56±8,3	133,36±9,0	NS
Tmax absolut în emisfera afectată (sec)	6,26±0,3	6,31±0,2	NS
MTT absolut în emisfera afectată (sec)	10,28±0,5	10,3±0,3	NS
CBV absolut în emisfera afectată (ml/100g)	1,65±0,1	1,87±0,1	0,011
CBF absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	14,93±0,8	15,65±0,5	NS
TTP absolut în emisfera afectată (sec)	16,54±0,6	16,17±0,4	NS
PS absolut în emisfera afectată (ml/100g/min)	0,64±0,1	0,58±0,1	NS
MSI absolut în emisfera afectată	0,87±0,1	0,87±0,04	NS
PEI absolut în emisfera afectată	0,02±0,0007	0,02±0,004	NS
Tmax relativ în emisfera afectată (%)	128,97±7,1	130,16±5,3	NS
MTT relativ în emisfera afectată (%)	120,42±4,9	122,36±4,0	NS
CBV relativ în emisfera afectată (%)	100,67±4,0	111,00±1,7	NS
CBF relativ în emisfera afectată (%)	91,14±3,8	91,22±2,3	NS
TTP relativ în emisfera afectată (%)	112,22±3,4	113,95±2,9	NS
PS relativ în emisfera afectată (%)	137,31±12,3	128,19±9,2	NS
MSI relativ în emisfera afectată (%)	98,78±3,9	90,73±2,6	NS
PEI relativ în emisfera afectată (%)	99,67±2,5	95,98±1,6	NS

Notă. AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, ACI – artera carotida internă, MTT – mean transit time, CBV – cerebral blood volume, CBF – cerebral blood flow, TTP – time to peak, PS – permeability surface, MSI – mean slope of increase, PEI – positive enhancement integral, NS – nesemnificativ.

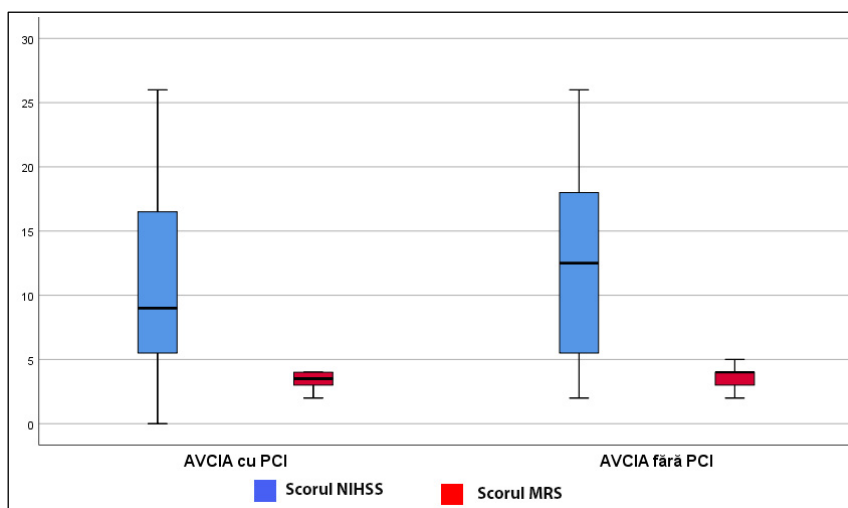


Figura 33. Scorul NIHSS și scorul mRS la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  la externare (valori medii).

Notă. AVCIA – accident vascular cerebral ischemic acut, ACI – artera carotida internă, mRS – *modified Rankin scale*, NIHSS – *National Institutes of Health Stroke Scale*.

#### 4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Accidentul vascular cerebral ischemic acut constituie circa 85-90% din toate AVC, hemoragiile intracerebrale (HIC) reprezintă circa 10% și AVC cu hemoragii subarahnoidiene – circa 3%. AVC ischemic acut (AVCIA) de circulație posterioară reprezintă 18-20% din toate AVCIA [34, 83, 90, 133, 188, 190]. Conform primelor rezultate ale proiectului RES-Q Moldova, 83% dintre pacienții cu AVC prezintă AVCIA și 17% - AVC hemoragic. Tratamentul AVC acut și accesul la unitățile de neuroreabilitare sunt cele mai slabe segmente ale managementului spitalicesc a acestei maladii în Republica Moldova [119, 120].

Afecțiunea, concomitent cu povara economică prin servicii medicale, produse farmaceutice, reabilitare și pierderea productivității [59], rămâne principala cauză de mortalitate și handicap pe termen lung la adulți. Peste 70% dintre supraviețuitorii cu AVC și peste 50% din decesele cauzate de AVC sunt atribuite AVCIA [188].

Imagistica prin TC în AVC acut constă din trei protocoale – tomografia computerizată non-contrast (TCNC), urmat de angiografia prin TC (ATC) și perfuzia cerebrală prin TC (PTC) – care permit obținerea informației individualizate despre anatomia creierului, starea vaselor cerebrale și hemodinamica tisulară [2, 166]. Interpretarea datelor imagistice în comun cu datele clinice oferă posibilitatea prognosticului pe termen lung al AVCIA. Acest compartiment al activității clinice nu este deloc ușor atunci când ne bazăm doar pe caracteristicile pacientului, deficitul neurologic și TCNC „tradițională”. PTC, bazată pe realizările recente ale neuroștiințelor, oferă rapid parametri importanți care cresc semnificativ precizia diagnosticului în stadiile incipiente ale AVCIA: amploarea și severitatea hipoperfuziei, diferențierea țesutului cerebral potențial salvabil

(penumbra) de țesutul cerebral deteriorat ireversibil (nucleul de infarct), decizia, inițierea și monitorizarea tratamentului de reperfuzie, care ia în considerație datele imagistice personificate fiziologice și nu doar intervalul de timp numit „fereastră terapeutică”. TC și PTC pre-tratament sunt suficient de sensibile pentru a prezice TH, inclusiv post-tratament cauzată de terapia de reperfuzie [2, 57, 101, 166, 180].

În scopul optimizării diagnosticului precoce și îmbunătățirii rezultatelor tratamentului timpuriu al pacienților cu AVCIA am efectuat un studiu clinic experimental prospectiv care a inclus analiza metodelor de diagnostic urgent clinic-neurologic și imagistic, inclusiv ultimele achiziții ale PTC, și planificarea monitorizării în privința unei eventuale TH la pacienți cu AVCIA. Am estimat prospectiv comparativ indicatorii principali și am determinat spectrul de factori imagistici TC, susceptibili pentru prognozarea precoce a TH, aprecierea nucleului și penumbrei de infarct cerebral, am efectuat corelările statistice cu identificarea parametrilor imagistici PTC cu valoare înaltă prognostică pentru viață și rezultatul clinic.

În studiu au fost incluși 100 de pacienți cu AVCIA: 54 (54,0%) de bărbați și 46 (46,0%) de femei cu vârsta medie de  $67,05 \pm 1,09$  ani. Vârstele pacienților din studiul nostru sunt similare cu vârstele pacienților altor studii [38, 57, 138]. Conform datelor statistice, AVC este o afecțiune a persoanelor în vârstă, dar în populația Republicii Moldova maladia apare la o vârstă mult mai tânără [72].

Un studiu internațional de caz-control a arătat că 90% din toate cazurile de AVC sunt cauzate de 10 factori de risc (FR) cu o prevalență înaltă în populația generală: HTA, diabet zaharat, cauze cardiace, fumat curent, obezitate abdominală, hiperlipidemie, inactivitate fizică, consum de alcool, dieta și stres/depresie psihosocială [72]. Acești FR contribuie și la apariția AVC repetat [73].

Mai multe studii, realizate în populația Republicii Moldova, au evaluat FR ai AVC [39, 40, 54, 55, 56, 60, 66, 67, 70]. Studiul FR ai AVCIA în studiul prezent a constatat HTA la 98 (98,0%) de pacienți, afecțiuni ale arterelor coronariene sau alte maladii cardiovasculare la 86 (86,0%) de pacienți, fibrilație atrială la 46 (46,0%) de pacienți, diabet zaharat la 25 (25,0%) de pacienți, obezitate de diferit grad la 21 (21,0%) de pacienți, hiperlipidemie la 20 (20,0%) de pacienți, atac ischemic tranzitoriu la 9 (9,0%) pacienți și tabagism la 8 (8,0%) pacienți. Trei studii recente, realizate în Republica Moldova, au constatat o prevalență de 90-98% a HTA la pacienții cu AVC cu vârsta medie de 66-67 de ani [38, 39, 41]. Prevalență înaltă a FR la pacienții noștri cu AVCIA a fost similară menționată și de alți autori: HTA la 62-78%, fibrilație atrială la 19,5-47%, dislipidemie la 33-52%, afecțiuni coronariene la 15-24%, tabagism actual la 17,9-26,1%, hiperlipidemie la 16-45,8% și diabet zaharat la 15-27% pacienți, sindrom metabolic la 43,2-48,6% pacienți, istoric ereditar de AVC la 24% pacienți [27, 38, 40, 51, 54]. În plus, descoperirea noilor

markeri genetici oferă noi strategii de predicție a rezultatului și modelarea riscului clinic de prevenire și tratament al AVC [46].

Un studiu, realizat în Republica Moldova, a constatat că 25,4% dintre pacienții cu suspiecții de AVC au fost internați în primele două ore, 7,1% - în 2-3 ore și 67,5% - peste 3 ore de la debutul simptomelor [74]. Valoarea medie a timpului de la debutul simptomelor clinice până la examenul imagistic s-a încadrat în „fereastra terapeutică” și a constituit  $210,93 \pm 22,4$  minute. Totuși, în alte studii contemporane acest parametru a fost evident mai mic:  $90,6 \pm 24,0$  minute și  $155 \pm 13,4$  minute [57]. Valoarea mediană a perioadei de la debutul clinic al AVC până la examenul imagistic a fost semnificativ mai mică în toate studiile publicate ultimii 5 ani (98 de minute cu intervalul intercuartil de 70-136 de minute), ceea ce denotă mari rezerve în organizarea serviciului AVC de urgență în Republica Moldova [74].

Predictorii clinici și radiologici independenți ai zonei mari de hipoperfuzie la PTC sunt severitatea indicatorilor clinici ai AVC (scorul ridicat conform scalei NIHSS), deficitelile clinice corticale (hemineglect, afazia și defectele câmpului vizual), deficitul senzorial, afectarea conștiinței, AVC supratentoriale non-lacunare și modificările ischemice precoce imagistice la tomografie computerizată non-contrast (TCNC) [19].

Pacienții incluși în studiul prezent acuzau hemiplegie/hemipareză în 85 (85,0%) de cazuri, afazie/disfazie în 80 (80,0%) de cazuri, sindrom hemisenzitiv în 47 (47,0%) de cazuri, dereglări de câmp vizual în 26 (26,0%) de cazuri și neglect în 18 (18,0%) cazuri. La internare, valoarea medie a NIHSS a constituit  $11,88 \pm 0,7$  puncte. Sechele ale AVC suportate non-lacunare au fost depistate la 34 (34,0%) de pacienți și lacunare – la 60 (60,0%) de pacienți. Printre variabilele clinice care prezic independent zona focală de hipoperfuzie, NIHSS, hemineglect-ul, afazia și defectele câmpului vizual erau de așteptat, deoarece acestea sunt frecvent asociate cu leziuni emisferice de volum mare, iar leziunile ischemice asociate cu aceste variabile sunt evidențiate de protocoalele perfuziei cerebrale prin TC (PTC) [19].

Este important de menționat că atrofia cerebrală este un semn al insuficienței vasculare persistente și un indicator pentru o ischemie eventuală avansată. Atrofia cerebrală poate fi evaluată cu diferite scale de analiză subiectivă vizuală pe secțiunile TC non-contrast, elaborate inițial pentru pacienții cu demență, care posedă relevanță clinică și potențial de constatare a severității AVCIA [123]. În plus, până la 10-16% dintre pacienții internați pentru AVC au avut demență preexistentă, 10% au dezvoltat demență la scurt timp după primul AVC și peste 30% au prezentat demență după AVC recurent. Predictorii demenței post-AVC sunt direct legați de AVC (primar, recurent, tranzitoriu) sau prezența mai multor afecțiuni cronice cardiovasculare, iar predictorii demenței pre-AVC sunt *medial temporal atrophy scor* (MTA), sexul feminin și antecedentele familiale de demență [82]. Scalele de evaluare vizuale au fost dezvoltate special pentru a evalua mai multe

regiuni cerebrale: scala Pasquier sau atrofia corticală globală (ACG) pentru a evalua atrofia în 13 regiuni ale creierului, scala Koedam – pentru cuantificarea atrofiei parietale, scorul MTA – pentru determinarea atrofiei lobului temporal medial, în special structurile hipocampului [52, 76, 98, 174].

Un studiu, realizat de Henon H. și coautorii pe 170 de pacienți consecutivi cu AVC și vârsta medie de 75 de ani (de la 42 până la 101 ani), a constatat MTA la 94 (55,3%) de pacienți [82]. Noi am evaluat severitatea atrofiei la pacienții cu AVCIA și am constatat o rată semnificativ mai mare de MTA – în 80 (80,0%) cazuri: scorul MTA bilateral 1 la 43 (43,0%) de pacienți, 2 la 20 (20,0%) de pacienți, 3 la 16 (16,0%) pacienți și 4 la 1 (1,0%) pacient. Evaluarea vizuală a atrofiei s-a dovedit a fi o metodă rapidă și reproductibilă pentru evaluarea gradului de atrofie în cadrul clinic al AVCIA. Atrofia lobului cerebral temporal în asociere cu indicii PTC sporește considerabil prognosticul de recuperare al pacientului.

Conform datelor literaturii de specialitate, infarctele subcorticale mici, evidente din punct de vedere clinic, numite frecvent AVC lacunare, cauzează aproximativ 25% din toate AVCIA. Cu toate acestea, nu toate infarctele subcorticale mici devin lacune [174]. Printre 566 de pacienți cu vârsta medie de 66,7 ani după un atac ischemic tranzitoriu sau după un AVC minor, 77 (13,6%) prezentau infarcte lacunare [185]. La pacienții din studiul nostru, sechele ale AVC lacunare suportate au fost constatate în 60 (60,0%) de cazuri, inclusiv solitare (<3) – la 41 (41,0%) de pacienți și multiple (*status lacunaris*) – la 19 (19,0%) pacienți. Sechele ale AVC suportate non-lacunare au fost constatate la 34 (34,0%) de pacienți, inclusiv de o dimensiune de până la 3 cm – la 15 (15,0%) pacienți, de o dimensiune mai mare de 3 cm – la 16 (16,0%) pacienți, o combinație a acestora – la 3 (3,0%) pacienți. În așa mod, evaluarea prin examen TC non-contrast a evenimentelor vasculare precedente poate fi factor de risc (FR) sau de prognostic a pacienților cu AVC ischemic acut.

Fără îndoială, imagistica prin rezonanță magnetică este metoda de primă alegere recomandată pentru investigația imagistică a hiperintensităților substanței albe. Scorul Fazekas la TC poate fi utilizat pentru a clasifica fiabil modificările (hipodensitățile) substanței albe profunde cerebrale și poate fi un instrument util în cazul în care imagistica prin rezonanță magnetică nu este disponibilă [123, 154, 185]. Pacienții cu AVC cu modificări mai severe ale substanței albe profunde prezintă un risc crescut de AVC recurent. Prezența și severitatea modificărilor substanței albe profunde observate la imagistica prin rezonanță magnetică pot fi predictive pentru demența post-AVC. Însă efectele independente ale modificărilor substanței albe profunde trebuie luate în considerare simultan cu alte tipuri de leziuni cerebrale – atrofia cerebrală și infarctele cerebrale silențioase, inclusiv lacunare. Aceste modificări structurale preexistente ale creierului pot avea impact asupra apariției demenței după AVC [91].

În studiul nostru hipodensități în substanța albă profundă cerebrală absentau la 18 (18,0%) pacienți (Fazekas 0), în 43 (43,0%) de cazuri a fost constatat scorul Fazekas 1, în 16 (16,0%) cazuri – scorul Fazekas 2 și în 23 (23,0%) de cazuri – scorul Fazekas 3. Deși precizia scalei bazată pe TC este inferioară, comparativ cu imagistica prin rezonanță magnetică, scala Fazekas pe TC este o alternativă rezonabilă și simplă de evaluare a bolii vaselor mici, mai ales în cazurile urgente [154].

Printre 29 de pacienți cu AVCIA și ocluzii ale arterelor cerebrale, valoarea medie a volumului nucleului ischemic a fost de  $20 \pm 5,8$  ml și valoarea medie a volumului de penumbră –  $54 \pm 11,7$  ml [12], rezultate practic similare cu datele studiului nostru: nucleul ischemic –  $21,9 \pm 2,9$  ml și penumbra –  $66,51 \pm 5,8$  ml.

La pacienții cu AVCIA la etapa de pretratament, dimensiunea nucleului de infarct, determinată la PTC, și gradul de dezvoltare a rețelei vasculare colaterale, determinat la TC multimodală, au fost foarte predictive pentru rezultatul clinic al pacientului, factori mai importanți decât perioada de timp de până la inițierea tratamentului, numită „fereastră terapeutică”. Acești parametri pot influența probabilitatea unui rezultat clinic bun după tratamentul de reperfuzie [22]. Rezultate similare am obținut și în studiul nostru. Analiza de corelație a relevat că concomitent cu creșterea valorii dimensiunilor nucleului și penumbrei cresc valorile scorului NIHSS la internare, perioadei de spitalizare, scorurilor NIHSS și mRS la externare. A fost constatată o asocieră directă, puternică și statistic semnificativă a dimensiunii nucleului cu valorile numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită din ACM ( $\rho=0,76$ ,  $p=0,000$ ) și numărului zonelor cu AVC în leziunea constituită total pe creier ( $\rho=0,76$ ,  $p=0,000$ ), o asocieră directă, de intensitate medie și statistic semnificativă a dimensiunii nucleului cu valorile scorului NIHSS la internare ( $\rho=0,60$ ,  $p=0,000$ ), scorului NIHSS la externare ( $\rho=0,53$ ,  $p=0,000$ ) și scorului mRS la externare ( $\rho=0,48$ ,  $p=0,000$ ), o asocieră directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă a dimensiunii nucleului cu valoarea perioadei de spitalizare ( $\rho=0,24$ ,  $p<0,032$ ).

Așadar, cu cât sunt mai mari volumele nucleului și penumbrei, cu atât este mai mare numărul zonelor cu AVC în leziunea constituită și mai nefavorabili indicatorii clinici: sunt mai mari scorurile NIHSS la internare și la externare, scorul mRS la externare, leziunea constituită și perioada de spitalizare.

ASPECTS este un sistem de gradație TC semicantitativ, standardizat pentru cuantificarea semnelor precoce de ischemice la pacienții cu AVCIA. Scorul ASPECTS scăzut pe imagini tomografice a fost asociat cu rezultate slabe după reperfuzie și a fost un criteriu de excludere în mai multe studii clinice randomizate în tratamentul endovascular [13, 48]. În studiul nostru pentru analiza zonelor afectate de ischemie a fost utilizat scorul clasic ASPECTS pentru bazinul ACM, scorul pcASPECTS (*posterior circulation ASPECTS*) pentru sistemul vertebro-bazilar și a fost

elaborat de autor scorul "whole brain", care sumarizează toate bazinele vasculare cerebrale cu includerea regiunilor infra- și supratentoriale.

Scorul pentru creierul întreg „whole brain arteries” acoperă regiunea amplă de vascularizare arterială cerebrală, 32 de zone în total bilateral, ce oferă informație exhaustivă despre volumul real de afectare a circulației sangvine. Leziunea ischemică foarte des este mult mai complexă, decât o arie vasculară: dereglările circulației sangvine se extind în ariile adiacente leziunii de bază, sunt afectate ariile "cumpăna apelor" între diferite regiuni arteriale ("watershed zones"), pot fi afectate regiunile chiar și din emisfera controlaterală leziunii (de exemplu, în variațiile anatomice ale cercului Willis hipoperfuzia se extinde în lobul frontal controlateral în cazul când ambele ACA se alimentează dintr-o carotidă din cauza aplaziei segmentului arterial A1 controlateral).

În lotul nostru de pacienți, valoarea medie a scorului ASPECTS la TCNC a constituit  $9,14 \pm 0,2$  puncte, iar valoarea medie a scorului „whole brain” la TC non-contrast –  $15,09 \pm 0,2$  puncte cu următorii indicatori ai acurateții diagnostice: sensibilitatea 22,1%, specificitatea 99,9%, valoarea predictivă pozitivă 99,1%, valoarea predictivă negativă 79,6% și acuratețea generală 80,6%. Scor ASPECTS la TCNC la internare practic similar a fost obținut și într-un studiu recent, care a evaluat 62 de pacienți cu AVCIA –  $8,5 \pm 1,6$  puncte [138].

Apariția scanerelor rapide de tomografie, împreună cu dezvoltarea de *software* sofisticat post-procesare, a creat din PTC un instrument puternic pentru investigarea proceselor fiziopatologice din corpul uman. Evaluarea și analiza cantitativă in vivo a perfuziei creierului prin intermediul PTC are un impact considerabil asupra managementului pacientului cu AVC acut, traume severe ale capului și tumori cerebrale. Scorul ASPECTS – o abordare semicantitativă, cantitativă aplicată pentru a descrie discrepanța flux-volum pe hărțile standard PTC – este o variabilă prognostică puternică care a îmbunătățit fiabilitatea detectării modificărilor ischemice precoce subtile. Cu toate că scorul ASPECTS corelează cu scorul NIHSS, acesta este un predictor puternic și consecvent al rezultatului clinic, rezultatului funcțional și al reperfuziei, care nu poate prezice ischemia iminentă, dar denotă țesutul cerebral care deja suferă de ischemie și poate fi salvat. Abordarea bazată pe scorul ASPECTS, aplicată parametrilor PTC ca instrument de prognostic, se realizează similar cu scorul ASPECTS folosit la tomografia computerizată non-contrast (TCNC) [133].

Valoarea inițială TCNC ASPECTS corelează invers proporțional cu scorul inițial NIHSS (gravitatea AVC) ( $r=-0,56$ ,  $p=0,000$ ) [13], rezultate similare cu datele din studiului prezent, în care a fost obținută o asociere invers proporțională și semnificativ statistică între NIHSS și TCNC ASPECTS la internare ( $\rho=-0,33$ ,  $p=0,002$ ).

Un studiu recent, realizat pe 59 de pacienți cu AVCIA în circulația anterioară, a constatat un scor mediu ASPECTS de 8 puncte. Valoarea prag a scorului ASPECTS pentru detectarea nucleului



de infarct  $\geq 50$  ml a fost  $< 7$  (sensibilitate 0,86 și specificitate 0,97) [138]. Rezultate similare am obținut și în studiul nostru. Pentru zonele hipodense post-contrast în emisfera afectată, valoarea medie a scorului ASPECTS la pacienții incluși în studiu, a constituit  $7,9 \pm 0,3$  puncte (din 10 total), iar valoarea medie a scorului „whole brain” –  $13,83 \pm 0,3$  puncte (din 16 total). Indicatorii acurateței diagnostice au constituit: sensibilitatea 47,8%, specificitatea 99,0%, valoarea predictivă pozitivă 94,3%, valoarea predictivă negativă 84,9% și acuratețea generală 86,1%.

Examenul TC multimodal este un instrument valoros la selectarea opțiunii de tratament. În cazul ocluziei vaselor mari, identificată pe angiografia prin TC, o evaluare cu perfuzia cerebrală prin TC a rețelei vasculare colaterale pe teritoriul afectat poate identifica pacienții cu o discrepanță de perfuzie care identifică țesutul cu risc care ar putea fi salvat. Acești pacienți trebuie luați în considerare pentru tromboliză intravenoasă (TIV) sau tromboliza intra-arterială, crescând șansa unui rezultat bun [2].

Angiografia prin TC (ATC) derivată din datele PTC (*timing-invariant ATC*) este insensibilă la întârzierea sosirii contrastului, oferă o calitate similară, chiar superioară, a imaginii comparativ cu ATC standard și oferă o precizie diagnostică similară cu cea a ATC standard pentru detectarea ocluziei arterelor în AVC acut. O astfel de abordare permite sporirea siguranței pacientului prin reducerea timpului total de scanare, dozei de radiație și cantității materialului de contrast necesar [2, 57].

Localizarea și volumul trombului sunt, de asemenea, factori importanți în prognosticarea AVCIA. Ocluzia vasculară proximală cu tromb de volum mare este asociată cu flux colateral slab (performanță colaterală scăzută), dimensiune mai mică a penumbrei salvabile și rezultate clinice slabe, iar ocluzia vasculară distală cu tromb de volum redus este asociată cu flux colateral mai bun, dimensiune mai mică a nucleului de infarct și rezultate clinice bune. Mai mult, dimensiunea trombului și diferențierea anatomică între ocluzia proximală și distală influențează, de asemenea, eficacitatea TIV cu tPA. TIV este mai eficientă în dizolvarea trombilor localizați distal, comparativ cu trombi localizați proximal [2].

În studiul nostru, punctul de ocluzie arterială a fost vizualizat la 74 (74,0%) de pacienți: la artera carotidă internă (ACI) în 24 (24,0%) de cazuri, la artera cerebrală medie (ACM) M1 în 42 (42,0%) de cazuri, la artera bazilară (AB) în 3 (3,0%) cazuri, la ACM-M2 în 31 (31,0%) de cazuri, la ACM-M3 în 11 (11,0%) cazuri, la artera cerebrală anterioară (ACA) în 1 (1,0%) caz și la artera cerebrală posterioară (ACP) în 7 (7,0%) cazuri. Ocluzie a vaselor mari (ACI, ACM-M1, AB) prezentau 52 (52,0%) de pacienți și ocluzie a vaselor mici (ACM-M2, ACM-M3, ACA, ACP) – 48 (48,0%) de pacienți. În așa mod am obținut informația exactă necesară pentru inițierea tratamentului de reperfuție și profilaxia secundară a AVC.

Conform rezultatelor unor studii recente, ocluzia vaselor mari (ACI și ACM) reprezintă de la 11% până la 29% din cazurile de AVCIA [80]. Într-un studiu, realizat în Republica Moldova, cea mai obișnuită locație a fost bazinul ACM (50%), alte locații au fost artera carotidă (3%), teritoriul vertebro-bazilar (29,4%) și AVC lacunar (17,6%) [39]. Aproximativ 20% din toate AVCIA apar în circulația posterioară, care include pacienții cu ocluzia AB și rezultate clinice nefavorabile [190]. Alt studiu recent, realizat pe 174 de pacienți cu AVCIA și vârsta medie de 81 de ani, care s-au prezentat în 24 de ore de la debutul simptomelor, ocluzia vaselor mari a fost constatată la 64 (37%) de pacienți și ocluzia vaselor mici – la 34 (20%) de pacienți, iar lipsa ocluziei a fost determinată în 76 (43%) de cazuri [12]. În alt studiu, cu 93 de pacienți cu AVCIA în circulația anterioară în vârstă de 36-90 de ani, care au primit tratament endovascular, ocluzia ACI a fost constatată în 49 (52,7%) de cazuri, a ACM-M1 în 40 (43,0%) de cazuri și a ACM-M2 în 4 (4,3%) cazuri [65].

Ocluzie arterială la pacienții din lotul nostru de studiu a fost constatată la ACI în 24 (24,0%) de cazuri, la ACM-M1 în 42 (42,0%) de cazuri, la AB în 3 (3,0%) cazuri, la ACM-M2 în 31 (31,0%) de cazuri, la ACM-M3 în 11 (11,0%) cazuri, la ACA în 1 (1,0%) caz și la ACP în 7 (7,0%) cazuri. De menționat că la 39 (39,0%) de pacienți localizarea ocluziei arteriale a fost constatată la o singură arteră, iar la 37 (37,0%) de pacienți la 2 sau 3 artere: ACI și ACM-M1 la 11 (11,0%) pacienți, ACI și ACP la 1 (1,0%) pacient, ACM-M1 și ACM-M2 la 13 (13,0%) pacienți, AB și ACM-M2 la 1 (1,0%) pacient, AB și ACP la 2 (2,0%) pacienți, ACM-M2 și ACM-M3 la 2 (2,0%) pacienți, ACI, ACM-M1 și ACM-M2 la 6 (6,0%) pacienți, ACM-M1, ACM-M2 și ACM-M3 la 1 (1,0%) pacient. În cazul ocluziei multiple factorii de risc (FR) au fost: fibrilația atrială în 18 (18,0%) cazuri, dislipidemia – în 21 (21,0%) de cazuri și diabetul zaharat – în 16 (16,0%) cazuri.

Un studiu similar, realizat pe 100 de pacienți cu AVCIA, ocluzia ACI a fost constatată în 30 (30,0%) de cazuri, ocluzia ACM-M1 – în 58 (58,0%) de cazuri și ocluzia ACM-M2 și ACM-M3 – în 20 (20,0%) de cazuri [124]. Printre 62 de pacienți cu AVCIA cu vârsta medie de 68,1 ani, ocluzie vasculară a fost constatată la 45 (72,6%) pacienți, inclusiv ocluzia ACM-M1 la 19 (30,6%) pacienți, ACM-M2 la 19 (30,6%) pacienți și ACI la 4 (6,5%) pacienți [138]. Alt studiu de proporții mici (59 de pacienți cu AVCIA cu vârsta medie de 76 de ani) a determinat ocluzia vaselor mari la 49 (83%) de pacienți. La 27 de pacienți (55% din ocluziile vaselor mari) a fost determinată ocluzia ACM-M1, iar la 15 pacienți (31% din ocluziile vaselor mari) – ocluzia arterei carotide sau ocluzia combinată a arterei carotide și ACM [138].

Circulația colaterală leptomeningeală are un rol cheie în fiziopatologia AVCIA. O rețea vasculară de colaterale dezvoltată este asociată cu recanalizare și reperfuzie mai bune, efect protector asupra penumbrei, reducerea volumului de infarct, riscului de transformare hemoragică

(TH) și riscului de AVC recurent, iar în consecință, cu rezultate clinice și funcționale mai bune, cu un prognostic mai favorabil al pacienților cu AVCIA. Dimpotrivă, o rețea vasculară de colaterale săracă este legată de creșterea volumului de infarct cu rezultate clinice mai slabe [115, 182].

Sistemul de scoruri Miteff pentru evaluarea calității și localizării fluxului colateral a fost validat în studii clinice de amploare și prezice fiabil rezultatul funcțional favorabil la 3 luni la pacienții cu AVCIA tratați prin TIV cu tPA [115, 182]. Gradul de dezvoltare a colateralelor leptomeningeale în studiul prezent, evaluat conform scorului Miteff la angiografia dinamică derivată din perfuzia prin tomografie computerizată (ADPTC) inițială, era accentuat dezvoltat la 43 (43,0%) de pacienți, moderat dezvoltat la 25 (25,0%) de pacienți și nedevelopat la 32 (32,0%) de pacienți. Miteff și colegii au obținut următoarele rezultate: colaterale dezvoltate au fost constatate la 51 (56,0%) de pacienți, colaterale moderat dezvoltat la 24 (26,0%) de pacienți și colaterale nedevelopat la 17 (18,0%) pacienți [130].

În plus, doar sistemul Miteff a fost un predictor fiabil al rezultatului favorabil la pacienții cu AVCIA tratați prin TIV cu tPA, iar rețeaua colaterală săracă, determinată prin această metodă, a fost asociată independent cu un rezultat funcțional extrem de slab (mRS 5-6) la 3 luni [115, 182]. În lotul nostru de studiu, pacienții cu grad accentuat de dezvoltare a colateralelor au prezentat rezultat funcțional favorabil semnificativ statistic mai frecvent (79,1% și 20,9%, respectiv;  $p=0,000$ ), iar pacienții cu grad nedevelopat a colateralelor – semnificativ statistic mai frecvent rezultat funcțional nefavorabil (78,1% și 21,9%, respectiv;  $p=0,000$ ).

Scorul mai mic de severitate a trombului a fost asociat cu scor ASPECTS mai mic ( $p=0,000$ ), dimensiune finală mai mare a infarctului ( $p=0,000$ ), rată mai mare de TH ( $p=0,003$ ) și hematom parenchimatous (HP) ( $p=0,0008$ ). Pacienții cu scorul de severitate a trombului  $>6$  prezentau un volum final al infarctului mai mic, rezultatul clinic mai bun și o rată bună de recanalizare cu TIV [2]. Rezultatele noastre nu au intrat în contradicție cu aceste date. Astfel, valoarea medie a scorului de severitate a trombului la pacienții din studiul nostru a constituit  $7,64 \pm 0,3$  puncte. Analiza de corelație a relevat o asociere invers proporțională și semnificativă statistic a scorului de severitate a trombului cu NIHSS la internare ( $\rho=-0,66$ ,  $p=0,000$ ), volumul final al infarctului ( $\rho=-0,67$ ,  $p=0,000$ ), rata de TH ( $\rho=-0,48$ ,  $p=0,000$ ), NIHSS la externare ( $\rho=-0,57$ ,  $p=0,000$ ) și mRS la externare ( $\rho=-0,53$ ,  $p=0,000$ ), o asociere directă și semnificativă statistic a scorului de severitate a trombului cu scorul ASPECTS ( $\rho=0,84$ ,  $p=0,000$ ).

PTC în AVCIA evaluează parenchimul cerebral și viabilitatea țesutului cerebral prin măsurarea unor parametri hemodinamici (hărțile clasice perfuzionale: CBV – *cerebral blood volume*, CBF – *cerebral blood flow*, MTT – *mean transit time*, TTP – *time to peak*, PS – *permeability surface* și Tmax, hărțile non-standard perfuzionale: PEI – *positive enhancement*

*integral* și MSI - *mean slope of increase*) cu determinarea hipoperfuziei țesutului cerebral. Dincolo de identificarea dimensiunilor nucleului de infarct și zonei de penumbră, PTC permite selectarea pacienților pentru tratament de recanalizare și ghidarea deciziilor terapeutice, indică probabilitatea extinderii nucleului de infarct și riscul crescut de TH după acest tratament [21, 80, 86, 131, 133, 170].

Evaluarea regiunilor ASPECTS pe PTC, comparativ cu ASPECTS pe TCNC, îmbunătățește fiabilitatea și precizia prognostică la evaluarea dimensiunii modificărilor ischemice precoce, prin depistarea caracteristicii fluxului sangvin întârziat de ocluzie a vaselor, în special la pacienții care se prezintă în stadiul hiperacut al AVC, dar și în fereastra terapeutică extinsă [16].

La pacienții din lotul nostru de studiu, valoarea medie a scorului ASPECTS în emisfera afectată a constituit  $4,91 \pm 0,3$  puncte (din 10 total) și valoarea medie a scorului „*whole brain*” –  $10,41 \pm 0,4$  puncte (din 16 total) pentru penumbră,  $7,79 \pm 0,2$  puncte (din 10 total) și  $13,71 \pm 0,3$  puncte (din 16 total), respectiv, pentru nucleu. Indicatorii acurateții diagnostice reprezentau, respectiv, sensibilitatea 94,1% și 46,2%, specificitatea 77,8% și 99,7%, valoarea predictivă pozitivă 58,4% și 98,3%, valoarea predictivă negativă 97,6% și 85,0%, acuratețea generală 81,9% și 86,6%. Acești parametri sunt semnificativ mai mici ( $p=0,000$ ), comparativ cu cei de la TC non-contrast (TCNC), rezultate confirmate și în alte studii similare [13]. Deci, cu cât mai „activă” este circulația sangvină în zona de penumbră cu atât mai mari sunt șansele unui AVC de proporții mici, pe când circulația sangvină în nucleu (infarct) întotdeauna este una mică și nu are valoare predictivă.

Conform rezultatelor unor studii, au fost constatate mai multe valori prag ale CBV ASPECTS ( $>6$ ,  $7$ ,  $>7$ ,  $8$  sau  $\geq 9$  puncte), fiind cel mai bun predictor al rezultatului clinic, consecvent în identificarea severității ischemiei și prognosticului favorabil și în îmbunătățirea selectării pacienților cu AVCIA pentru tratamentul de reperfuzie. Cu toate acestea, valoarea prag, care cel mai bine a detectat ischemia reversibilă și corelează cu rezultatul clinic, a fost CBV ASPECTS la internare  $\geq 7$ . La pacienții cu AVCIA cu ocluzia arterei din circulația posterioară, CBV ASPECTS  $< 8$  prognozează o rată mare de mortalitate [138].

În lotul nostru de studiu, valoarea medie a scorului CBV ASPECTS în emisfera afectată a constituit  $7,79 \pm 0,3$  puncte, iar valoarea medie a scorului „*whole brain*”  $13,7 \pm 0,3$  puncte. Indicatorii acurateții diagnostice pentru CBV au constituit: sensibilitatea 48,2%, specificitatea 99,5%, valoarea predictivă pozitivă 96,7%, valoarea predictivă negativă 85,4% și acuratețea generală 86,8%. Cu toate acestea rămân încă multe aspecte neclare în elucidarea măririi fluxului sangvin cerebral în raport cu circulația sangvină generală.

Așadar, evaluarea scorului perfuziei cerebrale prin TC ASPECTS reprezintă o metodă bună pentru a recunoaște severitatea hipoperfuziei ischemice, a prezice TH, volumul final al nucleului

de infarct și rezultatul funcțional la pacienții cu AVCIA. Scorul TCNC ASPECTS și CBV ASPECTS  $\geq 7$  este o valoare prag foarte exactă pentru a identifica rezultatele clinice favorabile. Dimensiunea și gradul de ischemie, detectate prin evaluarea semicantitativă a scorului PTC ASPECTS, pot fi utilizate ca indicator de prognostic fezabil, rapid și ușor la pacienții cu AVCIA.

Parametrii PTC prin diferențele hemodinamice pe care le pune la dispoziția medicului evaluează fiziologia vasculară intracraniană. În caz de perfuzie intracraniană normală, există o simetrie a tuturor parametrilor. Zona de penumbră ischemică prezintă TTP, MTT și Tmax crescute și CBV normal sau ușor majorat, în timp ce nucleul infarctat are TTP, MTT și Tmax crescute și CBV marcant scăzut. Scăderea severă a CBV (<30-40% comparativ cu emisfera normală, controlaterală) reflectă cu exactitate nucleul de infarct. Scăderea concomitentă a CBF (<30% în comparație cu emisfera normală, controlaterală) susține predicția nucleului de infarct [133]. În zona de penumbră ischemică poate exista o scădere ușoară a CBF cu CBV relativ scăzut sau prezervat. Cu toate acestea, din cauza afectării alimentării cu sânge a acestei regiuni, TTP și MTT sunt crescute, fapt care reflectă circulația sangvină pe colaterale pentru alimentarea zonei [133].

Un studiu recent, publicat în 2019 și realizat pe un lot din 177 de pacienți cu AVCIA cu vârsta medie de  $71,15 \pm 5,22$  ani, a prezentat următoarele rezultate ale PTC: valorile medii în zona de perfuzie anormală ale CBV ( $4,26 \pm 0,05$  ml/100g și  $5,95 \pm 0,06$  ml/100g, respectiv;  $p=0,000$ ) și CBF ( $45,58 \pm 0,5$  ml/100g/min și  $59,41 \pm 0,6$  ml/100g/min, respectiv;  $p=0,000$ ) au fost semnificativ statistic mai mici, iar valoarea medie a MTT ( $4,96 \pm 0,05$  sec și  $4,02 \pm 0,04$  sec, respectiv;  $p=0,000$ ) semnificativ statistic mai mare, comparativ cu emisfera controlaterală [180].

În studiul actual am obținut rezultate similare. Valorile medii perfuzionale absolute pentru nucleul ischemic și pentru penumbră reprezentau, respectiv: Tmax –  $10,0 \pm 0,3$  sec și  $10,79 \pm 0,2$  sec, MTT –  $14,16 \pm 0,5$  sec și  $16,99 \pm 0,3$  sec, TTP –  $20,22 \pm 0,4$  sec și  $19,89 \pm 0,3$  sec, CBV –  $0,6 \pm 0,2$  ml/100g și  $3,9 \pm 2,1$  ml/100g, CBF –  $4,23 \pm 0,2$  ml/100g/min și  $8,41 \pm 0,3$  ml/100g/min. Valorile medii relative aveau aceeași tendință: Tmax –  $214,08 \pm 7,9\%$  și  $236,59 \pm 7,0\%$ , MTT –  $174,43 \pm 7,2\%$  și  $215,25 \pm 5,8\%$ , TTP –  $144,46 \pm 3,9\%$  și  $141,27 \pm 2,3\%$ , CBV –  $32,85 \pm 1,4\%$  și  $97,47 \pm 2,5\%$ , CBF –  $26,89 \pm 1,5\%$  și  $49,82 \pm 2,0\%$ , respectiv. Din datele obținute reiese că indicii PTC au o valoare de diagnostic anume când sunt analizați în ansamblu, pentru ambele emisfere suferinde ale creierului.

Analiza comparativă a rezultatelor detectării între perfuzia cerebrală prin TC (PTC) și TC non-contrast (TCNC) a dezvăluit că sensibilitatea, specificitatea și rata de conformitate diagnostică ale pacienților AVCIA, diagnosticați prin PTC au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic, decât cele ale TCNC [180]. În studiul nostru, am constatat că valoarea de diagnostic la pacienții cu AVCIA a PTC (sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictiv pozitivă, valoarea predictiv negativă și acuratețea diagnostică) a fost mai mare decât cea a TCNC: pentru TCNC –

22,1%, 99,9%, 99,1%, 79,6% și 80,6, pentru MTT – 96,7%, 71,6%, 52,8%, 98,5% și 77,8%, pentru CBV – 48,2%, 99,5%, 96,7%, 85,4% și 86,8%, pentru CBF – 86,0%, 88,4%, 70,8%, 95,1% și 87,8%. Totuși, valoarea de diagnostic a TCNC este destul de mare, fapt, probabil, determinat de dezvoltarea continuă și progresul tehnologiei moderne de scanare medicală a TC cu creșterea siguranței și eficacității de diagnostic a TCNC precoce [180].

Adăugător, un alt factor care ar putea influența valorile statistice destul de bune pentru TC non-contrast este includerea exclusiv a pacienților cu AVC ischemic acut. În populația generală și în condițiile Unității Primiri Urgente noi vedem toate patologii care pot simula AVC sau ascunde manifestările altei maladii. În acest caz, diferența în eficiența perfuziei cerebrale prin TC ar fi evidențiată clar din cauza aprecierii cantitative absolute a microcirculației și vizualizarea reducerii perfuziei sangvine, fapt care poate exclude toate alte patologii cerebrale în afara ischemiei acute.

Scorul NIHSS la 3 luni după terapia trombolitică a corelat negativ și statistic semnificativ cu CBV ( $r=-0,912$ ,  $p<0,001$ ) și CBF ( $r=-0,915$ ,  $p<0,001$ ), pozitiv și statistic semnificativ cu MTT ( $r=0,887$ ,  $p<0,001$ ) [180]. Rezultate similare am obținut și în studiul nostru. Deoarece în studiul nostru TIV cu tPA a fost realizată la un număr mic de pacienți – 11 (11,0%) – toate estimările au fost efectuate pentru lotul general de studiu – 100 de pacienți cu AVCIA. A fost determinată o corelare directă și statistic semnificativă a scorului NIHSS la internare cu MTT absolut pentru nucleul ischemic ( $\rho=0,28$ ,  $p=0,032$ ), MTT absolut pentru penumbră ( $\rho=0,35$ ,  $p=0,000$ ), MTT absolut pentru emisfera afectată ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,000$ ), MTT relativ pentru nucleul ischemic ( $\rho=0,28$ ,  $p=0,032$ ), MTT relativ pentru penumbră ( $\rho=0,22$ ,  $p=0,045$ ) și MTT relativ pentru emisfera afectată ( $\rho=0,33$ ,  $p=0,004$ ). A fost constatată o corelare invers proporțională și statistic semnificativă a scorului NIHSS la internare cu CBV absolut pentru nucleul ischemic ( $\rho=-0,31$ ,  $p=0,001$ ), CBV relativ pentru nucleul ischemic ( $\rho=-0,30$ ,  $p=0,002$ ), CBV relativ pentru emisfera afectată ( $\rho=-0,22$ ,  $p=0,035$ ), CBF absolut pentru nucleul ischemic ( $\rho=-0,42$ ,  $p=0,000$ ), CBF absolut pentru emisfera afectată ( $\rho=-0,36$ ,  $p=0,000$ ), CBF relativ pentru nucleul ischemic ( $\rho=-0,43$ ,  $p=0,000$ ) și CBF relativ pentru emisfera afectată ( $\rho=-0,44$ ,  $p=0,000$ ).

Este important de menționat, că în țesutul cu oligemie benignă, CBF >60% și CBV >80% sunt peste pragul superior pentru disfuncție neuronală, dar mai mici decât valorile normale. O scădere ușoară a CBF (<50%) reflectă cel mai frecvent „oligemia benignă”, decât penumbra ischemică [57]. În asemenea situații sunt binevenite cercetările care vizează funcția țesutului cerebral – electroencefalografia și potențialele evocate.

Studiile anterioare au constatat o specificitate foarte înaltă pentru toți parametrii PTC (CBF, CBV și TTP) pentru detectarea ischemiei pe hărțile de perfuzie la pacienții cu AVCIA. PTC are potențialul de a diferenția între țesutul deteriorat ireversibil sau nucleul de infarct (zona cu CBV

scăzut, CBF scăzut și MTT crescut) și țesutul cu risc de infarct sau penumbra ischemică (zona cu CBV normal, CBF scăzut și MTT crescut) [80, 81, 138].

CBV a fost cel mai bun parametru pentru a delimita starea de viabilitate a țesutului și a prezice volumul final de infarct, urmat de CBF și TTP. O reducere substanțială a CBV în timpul examinării pacienților cu AVC acut presupune formarea unui infarct. O creștere a CBV (hipervolemie) într-o zonă de hipoperfuzie reprezintă un țesut viabil, dar electric silențios [57].

TTP este cel mai sensibil parametru pentru detectarea ischemiei. În ischemie, valoarea crescută a TTP este semnificativ separată de valorile normale ale TTP atât pentru substanța albă, cât și pentru substanța cenușie, în timp ce CBF și CBV au o gamă largă de valori care diferă între substanța albă și substanța cenușie [80, 81].

Zonele cu MTT prelungit sunt compromise hemodinamic. În aceste zone, regiunile cu CBV crescut, datorită vasodilatației și circulației colaterale, sunt considerate că au păstrat autoreglarea și reprezintă „țesutul cu risc”, în timp ce regiunile cu scăderea CBV corespunde nucleului de infarct [137].

Autoreglarea cerebrală reprezintă capacitatea intrinsecă a arborelui cerebro-vascular de a menține stabilă presiunea de perfuzie cerebrală în pofida modificărilor tensiunii arteriale. Celulele musculare netede din vasele cerebrale prezintă un răspuns dinamic miogenic, realizând vasodilatație sau vasoconstricție la schimbările de stres ale peretelui vascular și la presiunea transmurală, pentru a menține un flux constant de sânge. În consecință, o scădere a tensiunii arteriale determină arterele să se dilate pentru a reduce rezistența vasculară și crește fluxul de sânge local. În schimb, creșterea presiunii sangvine va determina în artere o vasoconstricție și creștere a rezistenței vasculare (efectul Bayliss), pentru a preveni creșterea presiunii capilare și edemul vasogenic la nivelul creierului [160].

Debitul cerebral este menținut constant prin 4 mecanisme de autoreglare nervoase și umorale: miogen, neurogen, endotelial și metabolic. Prin tonul miogen, presiunea transmurală influențează diametrul arterial prin contracția sau relaxarea musculară netedă directă. În mecanismul metabolic, fluctuațiile presiunii parțiale a dioxidului de carbon duc la vasoconstricție sau dilatare. Endoteliul secretă paracrin substanțe care pot acționa direct asupra celulelor musculare netede (oxidul nitric, tromboxanul A<sub>2</sub> și endotelina-1). În răspuns neurogen, neuronii și glia mediază fiziologia musculaturii netede prin eliberarea diferiților neurotransmițători cu proprietăți vasoactive (acetilcolina, oxidul nitric, serotonina și neuropeptidul Y) [160].

*Software*-ul analitic este implementat pentru a oferi aprecieri cantitative (praguri PTC) pentru definirea zonelor de penumbră și infarct [133]. Deși, în prezent nu există un consens în ceea ce privește valorile prag optime pentru a distinge nucleul de infarct și zona de penumbră de țesutul cerebral cu perfuzie normală datorită folosirii diferitor scanere și *software* analitice [20, 57, 111],

valorile prag utilizate frecvent în studiile clinice sunt  $MTT >145\%$ , comparativ cu emisfera controlaterală, pentru a identifica zonă totală de ischemie în combinație cu valoarea absolută a CBV pentru diferențierea nucleului de infarct ( $CBV <2,0 \text{ ml}/100\text{g}$ ) de țesutul salvabil de penumbră ( $CBV \geq 2,0 \text{ ml}/100\text{g}$ ) [17, 87, 133].

Cele mai robuste setări ale valorilor prag ale PTC pentru definirea penumbrei este timpul de întârziere (*delay time* – DT)  $\geq 3$  secunde, iar pentru definirea nucleului de infarct:  $CBF < 30\%$  în zona de țesut cu  $T_{max} > 6$  secunde [48, 102, 111] sau  $CBF \leq 30\%$  în zona de țesut cu timpul de întârziere  $\geq 3$  secunde, comparativ cu emisfera controlaterală [32, 111].

Un studiu, care a inclus un lot din 40 de pacienți cu AVCIA, a constatat valori medii statistic semnificativ mai mici a CBV ( $0,87 \pm 0,37 \text{ ml}/100\text{g}$  și  $3,47 \pm 0,23 \text{ ml}/100\text{g}$ , respectiv) și CBF ( $10,22 \pm 3,79 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$  și  $20,95 \pm 2,89 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ , respectiv) în nucleul de infarct, comparativ cu zona de penumbră. Astfel, în zona de infarct cu ischemie severă și, probabil, ireversibilă sunt reduse substanțial CBV și CBF. Nucleul de infarct apare numai cu reducerea profundă a CBF, cu valori medii sub pragurile acceptate pentru ischemie ireversibilă (adică  $<10 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ). În zona de penumbră crește CBV și se reduce CBF cu valori medii acceptate pentru ischemie reversibilă (adică  $10-20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ), aceasta fiind potențial salvabilă de infarct cu restabilirea fluxului sangvin și reperfuzie majoră [8, 72].

La pacienții cu AVCIA din studiul nostru am obținut următoarele valori prag ale parametrilor PTC în nucleu (absolute:  $T_{max} \geq 4,3$  sec,  $MTT \geq 5,16$  sec,  $CBV \geq 0,21 \text{ ml}/100\text{g}$ ,  $CBF \geq 1,75 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ,  $TTP \geq 9,35$  sec,  $PS \geq 0,01 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ,  $MSI \geq 0,13$ ,  $PEI \geq 0,01$  și relative:  $T_{max} \geq 97\%$ ,  $MTT \geq 59\%$ ,  $CBV \geq 9\%$ ,  $CBF \geq 9\%$ ,  $TTP \geq 89\%$ ,  $PS \geq 7\%$ ,  $MSI \geq 11\%$ ,  $PEI \geq 6\%$ ) și în penumbră (absolute:  $T_{max} \geq 4,03$  sec,  $MTT \geq 6,14$  sec,  $CBV \geq 0,66 \text{ ml}/100\text{g}$ ,  $CBF \geq 3,41 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ,  $TTP \geq 9,81$  sec,  $PS \geq 0,04 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ ,  $MSI \geq 0,25$ ,  $PEI \geq 0,01$  și relative: ( $T_{max} \geq 115\%$ ,  $MTT \geq 86\%$ ,  $CBV \geq 35\%$ ,  $CBF \geq 21\%$ ,  $TTP \geq 96\%$ ,  $PS \geq 9\%$ ,  $MSI \geq 28\%$ ,  $PEI \geq 14\%$ ).

Așadar, imaginile PTC pot fi realizate rapid, sporesc precizia și acuratețea diagnosticului la pacienții cu AVCIA. Creșterea focală a TTP și reducerea CBF, combinat cu reducerea CBV, indică țesut deteriorat ireversibil (nucleul de infarct). CBF redus cu CBV aproape normal sau crescut a fost caracteristic în studiul nostru pentru țesutul potențial salvabil de penumbră, care este o țintă ideală pentru tratamentul de reperfuzie. Selectarea pacienților cu AVCIA pentru terapia de reperfuzie în baza rezultatelor PTC a avut succes în studii clinice de amploare.

Scorul NIHSS la 24 de ore și scorul mRS în dinamică post-AVC (la externare sau după 3 luni de la debut manifestărilor clinice) sunt cele mai frecvente criterii utilizate de medicii neurologi pentru evaluarea prognosticului unui pacient cu AVC. O reducere  $\geq 4$  puncte a scorului NIHSS la 24 de ore, comparativ cu scorul NIHSS inițial, este considerat un rezultat bun, iar o reducere  $<4$



puncte – un rezultat puțin favorabil pe termen scurt. Scorul mRS la 3 luni  $\leq 2$  indică un rezultat bun, iar  $>2$  indică un rezultat mai slab pe termen lung. Examenul clinic, completat armonios și dinamic cu indicii PTC, sunt astăzi indispensabili în ajutorul medical de urgență și programat al pacienților cu boli cerebro-vasculare.

După o perioadă medie de spitalizare de  $11,74 \pm 0,9$  zile, la pacienții din studiul nostru scorul NIHSS s-a redus în medie cu 5,77 puncte (de la  $11,88 \pm 0,7$  puncte la internare până la  $6,11 \pm 0,6$  puncte la externare) și scorul mRS – cu 0,8 puncte (de la  $3,33 \pm 0,1$  puncte la internare până la  $2,53 \pm 0,2$  puncte la externare). Totuși, măsurarea recuperării funcționale neurale în lotul nostru de studiu a fost efectuată mult mai devreme de 3 luni.

Recanalizarea și reperfuzia sunt puternic asociate, dar nu întotdeauna echivalente în AVCIA. Conform datelor literaturii, rata de recanalizare completă constituie 22-60% și rata de reperfuzie completă – 26-79%. Din totalitatea de factori evaluați (scor NIHSS mai mic, dimensiune mai mică a nucleului de infarct, suprafață ischemică totală mai mică, grad de severitate mai mic al trombului, localizare distală a trombului și scor de colaterale bune), în analiza multivariată doar suprafața ischemică totală mai mică a fost un predictor independent al reperfuziei complete. Scopul ideal al tratamentului unui pacient cu AVCIA constă în recanalizarea și reperfuzia de 100%.

Pentru definirea mai adecvată a reperfuziei și precizarea mai exactă a evoluției ischemiei cerebrale la pacienții cu AVCIA, îndeosebi a rezultatelor favorabile, în unele studii a fost modificat gradul 2 (perfuzie parțială) al scorului TICI: gradul 2a – perfuzie parțială  $\leq 50\%$  din teritoriul vascular al arterei ocluzate și gradul 2b – perfuzie parțială 50-99% din teritoriul vascular al arterei ocluzate [122, 124]. Scorul TICI 2b-3 reprezintă reperfuzie cu succes, iar scorul TICI 0-2a – reperfuzie fără succes (insuficientă) [65, 122].

Conform datelor literaturii de specialitate, rata scorului de reperfuzie TICI 2b-3, determinată prin angiografia inițială la pacienții cu AVCIA a constituit 0-12% [2]. Printre pacienții cu AVCIA, tratați endovascular, TICI 2B-3 a fost constatată la 57-58% și TICI 0-2A – la 24-42% pacienți [65, 124]. În studiul nostru, printre 100 de pacienți cu AVCIA, inclusiv 9 (9,0%) cu TIV, 1 (1,0%) cu tromboextracție mecanică și 2 (2,0%) cu TIV și tromboextracție mecanică, scorul reperfuziei TICI 2b-3 (reperfuzie cu succes) a fost relevată la 42 (42,0%) de pacienți și scorul TICI 0-2a (reperfuzie insuficientă) – la 40 (40,0%) de pacienți, iar în 18 (18,0%) cazuri reperfuzia nu a fost constatată. Deci, rezultatele practice sunt departe de „ideal”, depind de mai mulți factori, inclusiv de experiența echipei STROKE.

Sistemul de flux colateral contribuie enorm la rezultatele clinice și funcționale, la soarta țesuturilor și rata complicațiilor după AVCIA indiferent de gradul de recanalizare. Calitatea fluxului colateral este un predictor independent al rezultatului AVCIA, după ajustarea pentru alți factori de prognostic cunoscuți (vârsta, severitatea AVC, caracteristicile imagistice la internare,

locul ocluziei, tratamentul și gradul de recanalizare/reperfuzie) [8, 36, 65, 78, 115, 156]. Gradul de dezvoltare a colateralelor, conform scorului Miteff la ADPTC de control, era accentuat dezvoltat la 49 (49,0%) de pacienți, moderat dezvoltat la 35 (35,0%) de pacienți și nedevelopat la 16 (16,0%) pacienți din lotul nostru de studiu.

Așadar, localizarea distală a trombului, gradul de severitate mai mic al trombului, gradul mai mare de debit rezidual și rețeaua vasculară colaterală mai bună sunt predictorii importanți și independenți pentru rezultatul clinic favorabil, volumul final mai mic de infarct și rata mai mare de recanalizare la pacienții cu AVCIA. Însă localizarea ocluziei este un determinant mai puternic al rezultatului [128].

Pentru prima dată au fost identificate 4 tipuri de microcirculație în parenchimul cerebral, care se dezvoltă în diferite proporții și combinații în faza subacută a AVCIA: 1) leziunea constituită (indicii perfuzionali corespund nucleului infarctului), 2) hipoperfuzie moderată sau arii de hibernare cerebrală (indicii perfuzionali corespund hipoperfuziei persistente), 3) hiperperfuzie, 4) perfuzie normală. Arii de penumbră persistă în regiunile adiacente leziunii constituite: în PTC de control au fost semnificativ mai des întâlnite și volumul lor a fost mai mare la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$ , comparativ cu pacienții fără stenoză severă a ACI (pentru bazinul vascular afectat  $15,06 \pm 3,0\%$  și  $7,84 \pm 1,6\%$ , respectiv;  $p=0,039$  și pentru creierul întreg – scorul "whole brain" –  $19,39 \pm 4,4\%$  și  $10,06 \pm 1,9\%$ , respectiv;  $p=0,028$ ).

Scorul pentru creierul întreg „whole brain arteries” acoperă regiunea amplă de vascularizare arterială cerebrală, 32 de zone în total bilateral, ce oferă informație exhaustivă despre volumul real de afectare a circulației sangvine. Leziunea ischemică foarte des este mult mai complexă, decât o arie vasculară: dereglările circulației sangvine se extind în ariile adiacente leziunii de bază, sunt afectate ariile "cumpăna apelor" între diferite regiuni arteriale ("watershed zones"), pot fi afectate regiunile chiar și din emisfera controlaterală leziunii (de exemplu, în variațiile anatomice ale cercului Willis hipoperfuzia se extinde în lobul frontal controlateral în cazul când ambele ACA se alimentează dintr-o carotidă din cauza aplaziei segmentului arterial A1 controlateral).

Scorul NIHSS la externare corelează invers proporțional cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic CBF (cerebral blood flow) ( $\rho=-0,31$ ,  $p=0,023$ ) și PEI (positive enhancement integral) ( $\rho=-0,29$ ,  $p=0,032$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic TTP (time to peak) ( $\rho=0,25$ ,  $p=0,043$ ) și PS (permeability surface) ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,001$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră Tmax ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,000$ ), MTT (mean transit time) ( $\rho=0,32$ ,  $p=0,002$ ), TTP ( $\rho=0,41$ ,  $p=0,000$ ) și PS ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,003$ ). Scorul mRS la externare corelează invers proporțional cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul ischemic CBV (cerebral blood volume) ( $\rho=-0,27$ ,  $p=0,042$ ), CBF ( $\rho=-0,30$ ,  $p=0,003$ ) și PEI ( $\rho=-0,27$ ,  $p=0,023$ ), direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în nucleul

ischemic PS ( $\rho=0,23$ ,  $p=0,018$ ) și direct cu valorile absolute perfuzionale la internare în penumbră Tmax ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,002$ ), MTT ( $\rho=0,21$ ,  $p=0,015$ ), TTP ( $\rho=0,39$ ,  $p=0,000$ ), PS ( $\rho=0,42$ ,  $p=0,000$ ).

**Transformarea hemoragică**, complicație spontană și frecventă, poate apărea ca progresare naturală a AVCIA și ca o complicație a tratamentului trombolitic al AVCIA [100, 186]. Ratele de TH a AVCIA, raportate în diferite studii, diferă foarte mult, dar, în general, peste jumătate din toate infarctele cerebrale la un moment dat dezvoltă o componentă hemoragică. În conformitate cu datele mai multor autori, rata de incidență a TH în AVCIA a constituit 2,2-68,0% dintre pacienți în diferite tipuri de studii clinice, în funcție de circumstanțe, influența factorilor individuali și criteriile de design ale studiului (ratele de pacienți selectați, timpul inițierii tratamentului, agentul trombolitic utilizat și calea de administrare a acestuia, definiția TH și perioada de urmărire) [1, 11, 101, 105, 175, 186]. Rata IH (9%) este mai mare decât rata HP (3%) [105, 186]. Majoritatea TH după AVC (89%) sunt hemoragii peteșiale și o minoritate (11%) sunt hematoame [11, 100, 105, 145, 186].

În perioada de spitalizare, TH în studiul actual a fost diagnosticată la 25 (25,0%) de pacienți, rată de incidență care se încadrează în intervalul constatat în literatura de specialitate. Rezultate similare au fost obținute și de alți autori. Într-un studiu recent, realizat pe 199 de pacienți, inclusiv 160 (80%) dintre aceștia au administrat TIV cu tPA împreună cu TEV, HIC în 24 de ore de urmărire imagistică a fost evidențiată în 46 (23%) de cazuri [183]. Alte studii, realizate pe 70-83 de pacienți cu AVCIA, pe durata de spitalizare au constatat dezvoltarea TH în 19,3-20% cazuri [109].

Analiza în funcție de tipul TH a constatat în studiul nostru o rată mai mare a HP – 16 (64,0%), comparativ cu infarctele hemoragice – 9 (36,0%). Printre 1125 de pacienți consecutivi cu AVCIA și vârsta medie de 76,0 de ani, incidențele TH – 98 (8,7%) de pacienți, IH – 62 (5,5%) de pacienți și HP – 36 (3,2%) de pacienți au fost semnificativ mai mici, comparativ cu rezultatele studiului nostru. Un studiu, publicat în 2014 și realizat pe un lot din 246 de pacienți cu AVCIA tratați prin tromboliza intravenoasă (TIV), incidența IH a fost mai mare (IH1 în 5,3% cazuri și IH2 în 8,9% cazuri), iar incidența HP a fost mai mică (HP1 în 5,7% cazuri și HP2 în 6,1% cazuri), comparativ cu rezultatele studiului nostru [27].

Riscul complicațiilor hemoragice crește în tratamentul de reperfuzie și este asociat cu mortalitate crescută. Prin urmare, identificarea predictorilor clinici, imagistici și de laborator ai complicațiilor hemoragice la pacienții cu AVCIA, inclusiv la cei care administrează terapii de reperfuzie, este extrem de relevantă [104]. Rezultatele studiului nostru coincid cu datele din literatură și au constatat următorii factori de risc principali pentru tipurile de TH: pentru IH – severitatea deficitului neurologic la internare și prezența modificări ischemice precoce pe scanograma TC la etapa de pretratament, pentru HP – vârsta mai înaintată și tratamentul prin TIV

cu tPA, pentru hemoragie intracerebrală (HIC) simptomatică – severitatea deficitului neurologic la internare, prezența modificării ischemice precoce pe scanograma TC la etapa de pretratament și tratamentul prin TIV cu tPA. FR principali pentru TH la pacienții cu AVCIA și TIV cu tPA, evaluați într-o meta-analiză recentă a 55 de studii cu 65.264 de pacienți, includ vârsta mai avansată, AVC mai sever (scorul NIHSS mai mare la internare) și nivelul mai mare de glucoză sangvină [175].

Conform datelor literaturii de specialitate, proporția de pacienți cu AVCIA tratați prin TIV cu tPA este relativ mică (3,0-21,4%) datorită ferestrei terapeutice limitate de administrare, prezentării în afara acestei ferestre de tratament și ineligibilității pacientului [92, 105]. FR pentru TH au fost analizați la toți pacienții cu AVCIA din studiul nostru. Valorile medii ale vârstei ( $67,0 \pm 1,8$  ani și  $67,07 \pm 1,3$  ani, respectiv;  $p > 0,05$ ) și ale perioadei de timp de la debutul simptomelor până la examenul imagistic ( $201,74 \pm 57,0$  minute și  $214,14 \pm 23,0$  minute, respectiv;  $p > 0,05$ ) erau similare la pacienții cu AVCIA cu și fără TH, rezultate care coincid cu datele obținute în alt studiu:  $65,5 \pm 0,8$  ani și  $64,4 \pm 0,2$  ani,  $246,0 \pm 0,3$  minute și  $252,0 \pm 0,06$  minute, respectiv [109].

Pacienții cu AVCIA cu și fără TH din studiul nostru erau similari în funcție de fiecare FR în parte, fapt confirmat și de alte studii [109, 150], analiza în funcție de numărul de FR la fiecare subiect a constatat la pacienții cu AVCIA fără TH o prevalență semnificativ statistic mai mare a unui FR (10,7% și 0%, respectiv;  $p = 0,004$ ) și a 2 FR (16,0% și 4,0%, respectiv;  $p = 0,023$ ). Frecvențele prezenței a 3, 4, 5 și 6 FR erau similare la pacienții din ambele subloturi de studiu. Cu toate acestea, frecvența a 1-3 FR era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu AVCIA fără TH (73,4% și 48,0%, respectiv;  $p = 0,032$ ), iar frecvența a 4-6 FR – la pacienții cu AVCIA cu TH (52,0% și 26,6%, respectiv;  $p = 0,028$ ). Deci prezența a 4 și mai mulți FR în AVCIA deja „semnalizează” despre o eventuală TH și va fi luată în considerație înainte de tromboliză.

Unele semne precoce pe imaginile TC sunt predictorii puternici și independenți ai TH: scorul ASPECTS, semnul de hiperdensitate al arterei cerebrale (prezent în 35-67% din cazuri) [186], ocluzia vaselor mari și scorul colateralelor la angiografia prin TC (ATC), volumul nucleului de infarct și volumul leziunii ischemice la perfuzia cerebrală prin TC (PTC) [110]. Dereglările barierei hemato-encefalice (BHE), de asemenea, au fost implicate în apariția TH și pot fi depistate la PTC [11, 43, 84, 85, 147]. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma relația dintre acești factori și TH [186]. TH, la rândul său, dictează schimbarea tacticii de tratament și de profilaxie secundară a bolii cerebro-vasculare.

TH rămâne o complicație periculoasă după terapia de reperfuzie. Tratamentul prin TIV crește rata de TH de 10 ori [1, 100, 105, 166]. În studiul nostru a fost constatată doar o tendință nesemnificativă statistic de creștere a frecvenței TH (12,0% și 10,7%, respectiv;  $p > 0,05$ ) la

pacienții tratați cu TIV. Posibil, acest rezultat este determinat de numărul mic de cazuri (11 pacienți) tratați prin TIV.

Scorurile care indică severitatea AVCIA (scorul NIHSS mai mare și scorul colateralelor mai mic) sunt asociate cu infarct hemoragic (IH), în timp ce caracteristici clinice suplimentare (HTA, fibrilația atrială și administrarea remediilor antiplachetare) sunt asociate cu hematom parenchimos (HP) sau HIC [100, 186]. IH1, IH2 și HP1 nu au fost legate de rezultatul clinic, doar HP2 a fost un predictor semnificativ de deteriorare neurologică și de mortalitate [105, 186]. Pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH, prezentau NIHSS inițial mai mare, scor ASPECTS inițial mai mic, scor de severitate al trombului mai mic, frecvență mai mare de TIV cu tPA și o perioadă mai îndelungată de la debutul AVC până la recanalizare [57, 100, 183].

Rezultate similare au fost obținute și în studiul prezent. La internare, scorul NIHSS ( $16,28 \pm 1,2$  puncte și  $10,41 \pm 0,8$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ) a fost statistic semnificativ mai mare, iar scorul de severitate al trombului ( $5,44 \pm 0,5$  puncte și  $8,37 \pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p=0,00$ ) – statistic semnificativ mai mic la pacienții cu AVCIA cu TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH.

Rezultatele tomografiei cerebrale non-contrast (TCNC) au evidențiat semnul de arteră hiperdensă pe ACI (40,0% și 8,0%, respectiv;  $p=0,005$ ), pe ACM-M1 (64,0% și 22,7%, respectiv;  $p=0,000$ ) și pe ACM-M2 (40,0% și 17,3%, respectiv;  $p=0,023$ ) statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH. Valoarea medie a scorului TCNC ASPECTS ( $7,84 \pm 0,6$  și  $9,57 \pm 0,1$ , respectiv;  $p=0,004$ ) a fost statistic semnificativ mai mică, iar rata de vizualizare a punctului de ocluzie arterială la angiografia dinamică derivată din perfuzia prin tomografie computerizată (ADPTC) (100,0% și 65,3%, respectiv;  $p=0,000$ ) – statistic semnificativ mai mare la pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH.

Ocluzia proximală a vaselor cerebrale mari, în primul rând artera carotidă internă (ACI) și artera cerebrală medie în segmentul M1 (ACM-M1), prezintă mai frecvent o severitate mai mare a trombului și este asociată cu o probabilitate mai mare de TH. În special, ocluzia arterelor lenticulostriate „responsabile” de ictusuri lacunare, ramuri ale segmentului M1 al ACM, este asociată cu rezultate clinice slabe [109, 183]. La pacienții din lotul nostru de studiu, ocluzia arterială era localizată pe vasele mari statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH: pe ACI (56,0% și 13,3%, respectiv;  $p=0,000$ ) și pe ACM-M1 (76,0% și 30,7%, respectiv;  $p=0,000$ ). Analiza în funcție de numărul de artere ocluzate a constatat lipsa ocluziei statistic semnificativ mai rar (0% și 32,0%, respectiv;  $p=0,000$ ) și ocluzia a 2-3 artere statistic semnificativ mai frecvent (68,0% și 26,7%, respectiv;  $p=0,000$ ) la pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții fără TH.

Studii recente au constatat că riscul de hemoragie post-revascularizare și rezultatele clinice sunt corelate pozitiv cu volumul nucleului de infarct prezis și volumul nucleului de infarct final [22, 186]. TH este cel mai probabil să se dezvolte în zonele din interiorul infarctului care au valori de permeabilitate mai mici. Reperfuzia nucleului de infarct este un cofactor important în patogeneza hemoragiei, iar hematumul parenchimatous este foarte puțin probabil să apară în absența reperfuziei [167]. Mai multe studii descriu o valoare predictivă a permeabilității barierei hematoencefalice (BHE) pentru TH la pacienții cu AVCIA [1, 11, 84, 145].

Infarctul hemoragic (IH) este recunoscut ca o complicație a AVC prin embolie cardiogenă. În IH ușoare-moderate, hemoragia rezultă din diapedeza prin endoteliul ischemic, de obicei, fără ruptură de vas. O insultă ischemică de grad suficient pentru a induce o dereglare tranzitorie a permeabilității vasculare este un substrat necesar pentru IH. A doua condiție esențială este reperfuzia în patul capilar afectat în intervalul de creștere a permeabilității vasculare, fie prin recanalizarea vasului ocluzat, fie prin circuitul colateral. La pacienții cu grade variabile de necroză a peretelui vascular apare hemoragia secundară unifocală cu efect de masă și extensie intraventriculară [77, 97].

La pacienții din studiul nostru valorile medii calculate de „*tissue classification*” la PTC ale nucleului ( $39,52 \pm 6,1$  ml și  $13,74 \pm 2,5$  ml, respectiv;  $p=0,000$ ), penumbrei ( $93,62 \pm 8,9$  ml și  $56,96 \pm 6,8$  ml, respectiv;  $p=0,000$ ) și hipoperfuziei ( $133,12 \pm 7,8$  ml și  $67,40 \pm 7,8$  ml, respectiv;  $p=0,000$ ) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu transformare hemoragică (TH), comparativ cu pacienții fără TH.

Imaginile perfuziei cerebrale prin TC (PTC) sunt folosite și pentru a prezice care pacienți pot avea un risc ridicat pentru hemoragie după revascularizare. Riscul de TH este determinat de parametrii PTC: valori relative CBV (*cerebral blood volume*) sau CBF (*cerebral blood flow*) scăzute, valori relative MTT (*mean transit time*) sau Tmax mai lungi și hipoperfuzie severă detectată cu ajutorul hărților TTP (*time to peak*) [133].

Pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH, prezentau scoruri CBF ASPECTS ( $3,9 \pm 0,5$  puncte și  $6,5 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p < 0,001$ ), CBV ASPECTS ( $8,1 \pm 0,4$  puncte și  $9,6 \pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p < 0,001$ ) și MTT ASPECTS ( $2,0 \pm 0,5$  puncte și  $5,1 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p < 0,001$ ) statistic semnificativ mai mici [138]. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute de noi: CBF ASPECTS ( $3,12 \pm 0,5$  puncte și  $6,57 \pm 0,3$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), CBV ASPECTS ( $5,72 \pm 0,5$  puncte și  $8,48 \pm 0,2$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ) și MTT ASPECTS ( $1,80 \pm 0,4$  puncte și  $5,21 \pm 0,4$  puncte, respectiv;  $p=0,000$ ), ce confirmă ipoteza că riscul de TH crește concomitent cu numărul zonelor de ischemie (cu cât mai mic este scorul ASPECTS în bazinul arterei cerebrale medii sau pcASPECTS în bazinul vertebro-bazilar sau „*whole brain*” ASPECTS în toate bazinele arteriale în emisfera afectată). În plus, analiza de

corelație a relevat că concomitent cu reducerea valorilor acestor parametri crește riscul de TH la pacienții cu ischemie cerebrală acută. Există o asociere invers proporțională, de intensitate medie și statistic semnificativă între transformarea hemoragică (TH) și valorile CBF ASPECTS ( $\rho=-0,47$ ,  $p=0,000$ ), CBV ASPECTS ( $\rho=-0,46$ ,  $p=0,000$ ) și MTT ASPECTS ( $\rho=-0,44$ ,  $p=0,000$ ).

Un studiu, realizat pe 132 de pacienți cu AVCIA (inclusiv 54,3% au administrat TIV), a fost constatată dezvoltarea hematomului parenchimos (HP) la 10,6% pacienți. NIHSS ( $p=0,033$ ) și tromboliza ( $p=0,003$ ) au fost ambele predictive pentru HP. TIV a fost asociată semnificativ cu HP ( $p=0,003$ ) și cu orice TH ( $p=0,024$ ). Dintre parametrii perfuziei cerebrale prin TC (PTC) examinați,  $T_{max} >14$  secunde a fost parametrul PTC cel mai puternic asociat cu HP (sensibilitate – 79% și specificitate – 68%). Acest parametru a depășit CBF relativ  $<30\%$ , ceea ce echivalează cu estimările PTC ale volumului nucleului ischemic. Deși volumul nucleului ischemic, determinat la PTC, este util în predicția HP la etapa de până la tratament, hipoperfuzia severă determinată de  $T_{max}$  este mai puternic asociată și permite o prezicere mai bună a localizării anatomice probabile a hemoragiei [86].

La 75 de pacienți cu simptome ale AVC mai puțin de 4,5 ore, tratați cu tromboliză intravenoasă (TIV), investigarea parametrilor PTC ale nucleului de infarct în predicția complicațiilor hemoragice, cu accent pe parametrii relativi, a constatat existența diferenței semnificative între pacienții cu și fără TH după TIV pentru CBF absolut ( $p=0,004$ ), CBV absolut ( $p=0,009$ ), CBF relativ ( $p<0,001$ ) și CBV relativ ( $p=0,001$ ). CBF relativ  $<4,5\%$  din media controlaterală a permis predicția TH cu o sensibilitate de 71,0% și o specificitate de 52,5% [101].

Riscul dezvoltării TH este asociat nu numai cu valori scăzute ale CBV, dar cu valori reduse ale CBF și cu valori crescute ale MTT. Acest fapt sugerează că TH este determinată de o dereglare a barierei hemato-encefalice (BHE), menținută și agravată de severitatea ischemiei, indiferent de extinderea penumbrei ischemice. În plus, mai multe studii au constatat asocierea valorilor relative CBF, MTT, CBV și TTP cu transformarea hemoragică [138].

Rezultate similare au fost obținute și în studiul nostru. Valorile perfuzionale la internare în nucleu ale  $T_{max}$  relativă ( $239,04\pm 12,3\%$  și  $202,52\pm 9,7\%$ , respectiv;  $p=0,030$ ) și MTT relativă ( $196,96\pm 11,4\%$  și  $164,00\pm 8,9\%$ , respectiv;  $p=0,033$ ) au fost statistic semnificativ mai mari (microcirculația este mult mai lentă, sângele curge din artera magistrală în sinusul venos în timp mult mai îndelungat), iar CBF relativă ( $22,16\pm 2,0\%$  și  $29,07\pm 2,0\%$ , respectiv;  $p=0,017$ ) a fost statistic semnificativ mai mică la pacienții cu TH (fluxul cerebral sangvin se încetinește), comparativ cu pacienții fără TH.

Analiza multivariată a scos în evidență ierarhia importanței indicilor perfuziei cerebrale prin TC (PTC) la internare pentru prezicerea transformării hemoragice (TH): CBV (volum cerebral sangvin) a fost identificat ca unicul predictor independent pentru orice TH cu o valoare prag optimă

$\leq 0,5$  ml/100 g (sensibilitate 86,4% și specificitate 77,4%), valoare mult mai mică decât cea care a fost cel mai frecvent atribuită nucleului de infarct cu țesut ireversibil ( $\leq 2,0$  ml/100 g). Scorul ASPECTS a fost unicul predictor independent pentru hemoragia intracraniană (HIC) simptomatică cu o valoare prag optimală  $\leq 5$  (sensibilitate 75,0% și specificitate 85,5%) [110]. La pacienții cu TH din studiul prezent au fost determinate următoarele valori perfuzionale la internare în nucleu: absolute ( $T_{max} \geq 6,06$  sec,  $MTT \geq 6,18$  sec,  $CBV \geq 0,21$  ml/100g,  $CBF \geq 1,98$  ml/100g/min,  $TTP \geq 13,16$  sec) și relative ( $T_{max} \geq 138\%$ ,  $MTT \geq 74\%$ ,  $CBV \geq 9\%$ ,  $CBF \geq 11\%$ ,  $TTP \geq 98\%$ ).

Rezultatele obținute consolidează și mai mult ipoteza, conform căreia profunzimea ischemiei ireversibile și nu amploarea penumbrei este principalul determinant prognostic în AVC ischemic acut. Cu toate acestea, rezultatele discordante din studiul nostru și cele provenite din lucrările menționate anterior, probabil, sunt determinate de diferențele în tehnicile de determinare a scorului ASPECTS, parametrilor perfuzionali, scannerului, programului utilizat și metodelor de selecție a pacienților [138].

În literatura de specialitate apar tot mai multe dovezi care sugerează că permeabilitatea barierei hemato-encefalice (BHE) poate crește în primele ore după ocluzia arterială. Parametrii anormali crescuți de permeabilitate, determinați la PTC, pot indica leziuni vasculare induse de ischemie și pot servi drept markeri de precizie a TH [150]. Identificarea precoce a perturbării BHE poate prezice TH și poate constitui o contraindicație pentru tratamentul de reperfuție [109]. Pentru a prezice TH în AVCIA sunt utilizați diferiți parametri perfuzionali: parametri de permeabilitate, inclusiv produsul permeabilitate-aria suprafeței (PS - *permeability surface*), permeabilitatea BHE ( $K_{trans}$ ), dimensiunea zonei cu permeabilitate ridicată, parametri tradiționali de PTC – CBV, CBF,  $T_{max}$ , TTP [150, 166].

Gravitatea de perturbare a BHE (permeabilitate ridicată) reflectă severitatea ischemiei și, astfel, prezice probabilitatea TH [150]. Rezultatele unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analize recente (2019), care a inclus 15 articole originale cu un total de 1134 de pacienți, au constatat că creșterea permeabilității BHE, demonstrată în studii ca creșteri ale PS [57], și hipoperfuzia derivată din examenul prin PTC sunt asociate cu TH. Sensibilitatea și specificitatea au constituit 84% și 74%, respectiv. Autorii au concluzionat că PTC are performanțe moderate de diagnostic pentru predicția TH în AVCIA [166].

Aceste date sugerează că una din posibilitățile de evitare a ischemiei fatale ar putea fi redirectionarea sângelui arterial din emisfera neafectată în cea suferindă în asociere cu includerea posibilităților de neuroprotecție. Anume aceste subiecte se află astăzi în vizorul multor laboratoare de cercetare a bolilor cerebro-vasculare [12, 187].

Alt fapt interesant, determinat în studiul nostru, a evidențiat corelație directă între permeabilitatea barierei hemato-encefalice și rata de deces indiferent de dezvoltarea transformării



hemoragice. Cascade de patofiziologice, probabil induse de deteriorarea barierei hemato-encefalice în ischemia acută, presupun și dezvoltarea edemului agresiv și extravazarea agenților toxici, formați într-o arie ischemică. Astfel, permeabilitatea BHE poate servi ca un factor de prognostic nu numai pentru dezvoltarea complicațiilor hemoragice dar și prognostic pentru viață și rezultat clinic nefavorabil.

Așadar, pacienții cu AVCIA și TH și pacienții fără TH nu se deosebeau semnificativ statistic în funcție de tratamentul administrat în timpul spitalizării (tromboliză intravenoasă, tromboextracție și tratament conform Protocolului clinic instituțional). Frecvențele procedurilor intervenționale generale în timpul spitalizării, inclusiv conectarea la aparatul pentru respirație artificială, administrarea terapiei hiperosmolare și hemotransfuziei, perioada de spitalizare, rata de decese, scorul NIHSS la externare, scorul mRS la externare, inclusiv scorul mRS nefavorabil (3-6 puncte), au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții cu transformare hemoragică (TH), iar scorul mRS favorabil (0-2 puncte), statutul de pacient independent fără asistență au fost semnificativ statistic mai mari la pacienții fără TH. În așa mod este obiectivizat indubitabil faptul că măsurile terapeutice, ajutate de cele imagistice trebuie maximal să evite TH. PTC de control a evidențiat valori absolute și relative perfuzionale în leziunea constituită (PS), în penumbra persistentă (PS) și în emisfera afectată (Tmax, MTT și PS) semnificativ statistic mai mari, valori absolute perfuzionale în penumbra persistentă (CBV) și în emisfera afectată (CBV) semnificativ statistic mai mici la pacienții cu TH, comparativ cu pacienții fără TH. Analiza de corelație a relevat asocieri directe și statistic semnificative între TH și valorile absolute (PS în leziunea constituită, PS în penumbra persistentă, PS în hiperperfuzie, PS, Tmax și MTT în emisfera afectată) și relative (PS în leziunea constituită, PS în penumbra persistentă, PS în hiperperfuzie, PS, Tmax, MTT și TTP în emisfera afectată) perfuzionale de control, o asociere invers proporțională și statistic semnificativă între TH și valoarea absolută perfuzională de control CBV în penumbra persistentă.

Efortul continuu depus pentru a determina predictorii TH la pacienții cu AVCIA a constatat un set de factori clinici. Severitatea mai mare a AVCIA (scorul NIHSS), localizarea și dimensiunea mai mare a zonei de infarct, îndeosebi infarctul cerebral masiv, sunt factorii care corelează cel mai bine cu TH. Scăderea scorului ASPECTS, permeabilitatea crescută a BHE determinată la PTC și performanța colaterală scăzută sunt asociați cu un risc crescut de TH [57, 150, 166, 167, 173, 186]. Datele noastre confirmă rezultatele altor studii, precum că imagistica prin PTC are un rol considerabil în identificarea pacienților cu risc mai mare de TH, contribuind semnificativ la selectarea pacienților susceptibili de a beneficia de tratamentul trombolitic și la triajul pacienților cu risc ridicat de TH pentru tratamente mai puțin susceptibile de a agrava și mai mult riscul lor inerent de hemoragia intracerebrală (HIC). CBF relativ CBV relativ au cea mai mare valoare

predictivă pentru TH [101]. Cu toate acestea, predicția TH la pacienții cu AVCIA rămâne dificilă [85, 179].

Am identificat că deteriorarea BHE corelează statistic semnificativ cu rezultatul clinic la externare, îndeosebi cu riscul decesului și scorul mRS nefavorabil. Aceasta este caracteristic nu doar un parametru, dar pentru toți indicii mășurați în permeabilitatea BHE – harta perfuzională PS (permeability Surface) absolută (ml/100g/min) și relativă (% versus emisfera sănătoasă) în penumbră și în toată emisfera afectată, indiferent de prezența TH. Astfel, nu numai TH a contribuit la afectarea stării clinice, dar și deteriorarea BHE de sine stătător, care poate fi simplu calculată prin PTC din primele ore ale ocluziei arteriale cerebrale.

Pentru aplicarea în practica medicală pe viitor, aceste date pot contribui la dezvoltarea mai activă și aplicarea posibililor agenți de protecție sau stabilizare a BHE cu potențial de reducere a mortalității sau deficitului neurologic funcțional profund, și nu numai prin reducerea ratei de TH a infarctului ischemic cerebral, dar și prin prevenirea altor căi moleculare patologice la nivelul BHE.

Așadar, evaluarea rezultatelor PTC la internarea pacienților a constatat că valorile medii ale scorurilor ASPECTS (a penumbrei, a nucleului, Tmax, MTT, CBV, CBF, TTP, PS, MSI, PEI) și scorurilor „*whole brain*” (a penumbrei și a nucleului) erau semnificativ statistic mai mici la pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH. Valorile medii calculate la internare de „*tissue classification*” (ale nucleului, penumbrei și hipoperfuziei), valorile absolute perfuzionale la internare în nucleu (Tmax, MTT, TTP și PS), în penumbră (Tmax, MTT, TTP și PS) și în emisfera afectată (Tmax și MTT), valorile relative perfuzionale la internare în nucleu (Tmax, MTT și PS), în penumbră (Tmax, MTT, TTP și PS) și în emisfera afectată (Tmax și MTT) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu AVCIA și TH, comparativ cu pacienții cu AVCIA fără TH.

Analiza de corelație a relevat că concomitent cu reducerea scorurilor ASPECTS (a penumbrei, a nucleului, Tmax, MTT, CBV, CBF, TTP, PS, MSI, PEI) și scorurilor „*whole brain*” (a penumbrei și a nucleului) la internare, crește riscul de TH la pacienții cu AVCIA. Analiza de corelație a rezultatelor PTC de control a constatat asocieri directe și statistic semnificative între TH și valorile absolute perfuzionale în nucleu (Tmax, MTT, TTP, PS), în penumbră (Tmax, MTT, TTP, PS) și în emisfera afectată (Tmax, MTT, TTP, PS), valorile relative perfuzionale în nucleu (Tmax, MTT, PS), în penumbră (Tmax, MTT, TTP, PS) și în emisfera afectată (Tmax, MTT, CBF, TTP, PS), o asociere invers proporțională și statistic semnificativă între TH și valoarea relativă CBF în nucleu. Până la sfârșit, totuși, indici imagistici de siguranță maximă pentru TH la momentul actual încă nu există. Avem nevoie de o abordare complexă: clinică, imagistică și de laborator.

Efectul neuroprotector al toleranței ischemice, mediat de stenoza severă a ACI (posibil reprezintă un mecanism, care contribuie la dezvoltarea **precondiționării ischemice cerebrale**) este constatat atât la nivel structural, cât și la nivel funcțional: reduce semnificativ disfuncția neurologică, micșorează volumul nucleului de infarct, previne apoptoza neuronală, păstrează integritatea BHE, previne AVC recurent și crește rata de recuperare la pacienții cu stenoza arterială intracraniană [34, 181].

Studiile experimentale pe animale au definit bine și au confirmat eficiența neuroprotecției prin condiționare ischemică (precondiționare ischemică cerebrală - PCI, percondiționare ischemică cerebrală - PeCI și postcondiționare ischemică cerebrală - PoCI) după AVCIA focal sau global. Deși, există puține date care să sprijine existența condiționării ischemice în AVC uman, studiile clinice realizate pe oameni au confirmat eficiența condiționării ischemice în ischemia cerebrală acută [34, 95]. Ambele tipuri de studii au constatat reducerea semnificativă a dimensiunii nucleului de infarct, a edemului cerebral și a disfuncției neurologice [33, 117, 152], prevenirea apoptozei neuronale și AVC recurent, păstrarea integrității BHE, creșterea ratei de recuperare la pacienții cu stenoza arterială intracraniană [34, 95, 155, 181]. Rezultatul este o toleranță crescută a creierului la ischemie cu neuroprotecție și prevenirea leziunilor cerebrale la pacienții cu risc de AVC. Protecția tardivă ulterioară este explicată cel mai bine prin remodelarea genetică [144].

La momentul actual încă nu există un protocol definit de măsuri de PCI, care pot fi aplicate la pacienții cu riscul crescut de infarct cerebral ischemic. În diferite țări ale lumii se inițiază studii clinice pentru cercetarea fenomenului de PCI și evidențierea mecanismelor de creștere a toleranței prin mărirea nivelului limită pentru vulnerabilitatea țesutului cerebral, îndeosebi în stenoza severă a ACI [181].

În lotul general din studiul nostru au fost incluși 36 (36,0%) de pacienți cu AVCIA și stenoza ACI  $\geq 70\%$  (stenoza carotidiană  $\geq 70\%$ ) și 64 (64,0%) de pacienți cu AVCIA fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ . Valoarea medie a perioadei de adresare după asistență medicală a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$  ( $299,27 \pm 48,2$  minute și  $166,02 \pm 21,3$  minute;  $p=0,013$ ), iar debutul simptomelor în primele 3 ore – semnificativ statistic mai mare la pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$  (45 - 70,3% și 14 - 38,9%, respectiv;  $p=0,004$ ). În celelalte cazuri, la pacienții cu AVCIA cu și fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ , nu au fost constatate diferențe semnificative statistice.

Un studiu, realizat pe un lot din 68 de pacienți consecutivi cu AVCIA sau AVC tranzitoriu și stenoza arterială intracraniană simptomatică  $\geq 70\%$  cu deficite neurologice, a evaluat comparativ rezultatele tratamentului prin PCI la ambele brațe (38 de pacienți) cu lotul martor (30 de pacienți). În lotul martor, incidența AVC recurent la 90 și 300 de zile a fost de 23,3% și 26,7%, respectiv. În lotul de bază, incidența AVC recurent a fost semnificativ statistic mai mică – 5% și 7,9%, respectiv ( $p < 0,01$ ). Rata de recuperare a crescut și timpul mediu de recuperare (scorul mRS 0-1) s-a redus

la pacienții tratați prin PCI la ambele brațe. Proporția pacienților cu scorul mRS 0-1 la 90 de zile a fost 65,8% în lotul de bază și 13,3% în lotul martor ( $p < 0,01$ ) [188].

În studiul nostru, valoarea medie a vârstei ( $68,61 \pm 1,5$  ani și  $66,17 \pm 1,5$  ani, respectiv) avea o tendință nesemnificativă de creștere la pacienții cu AVCIA și stenoza  $ACI \geq 70\%$ , iar scorul NIHSS la internare ( $12,50 \pm 0,9$  puncte și  $10,78 \pm 1,0$  puncte, respectiv) prezenta o tendință nesemnificativă de creștere la pacienții cu AVCIA fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ , însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică. Deși s-au redus semnificativ în dinamică, scorul NIHSS la externare ( $6,40 \pm 0,8$  puncte și  $5,61 \pm 1,0$  puncte, respectiv) și scorul mRS la externare ( $2,58 \pm 0,2$  puncte și  $2,44 \pm 0,3$  puncte, respectiv) aveau aceeași tendință. Rata pacienților cu scorul mRS 0-2 la externare (în medie după 11,74 zile de spitalizare) a fost 52,8% la pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$  și 54,7% la pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  ( $p = 0,345$ ).

Conform scorului Koedam, atrofia parietală de gradul 1 a fost determinată semnificativ statistic mai frecvent la pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  (33 – 51,6% și 11 – 30,6% pacienți, respectiv;  $p = 0,015$ ), iar atrofia parietală de gradul 2 – semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$  (20 – 55,6% și 16 – 25,0% pacienți, respectiv;  $p = 0,003$ ).

Atrofia de gradul 2 al lobului medial temporal a fost semnificativ statistic mai frecventă la pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$  pe stânga (13 – 36,1% și 6 – 9,4% pacienți, respectiv;  $p = 0,001$ ), pe dreapta (13 – 36,1% și 8 – 12,5% pacienți, respectiv;  $p = 0,014$ ) și bilateral (12 – 32,2% și 8 – 12,5% pacienți, respectiv;  $p = 0,013$ ), comparativ cu pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ .

Așadar, putem conchide că stenoza carotidiană, care probabil induce fenomenul de PCI, încetinește procesul de atrofie cerebrală în raport cu alți pacienți care au aceiași factori de risc (FR), dar nu prezintă stenoză carotidiană.

Perfuzia cerebrală prin TC (PTC) de control a evidențiat în lotul nostru de studiu valoarea medie a penumbrei persistente în zonele arterei afectate ( $15,06 \pm 3,0$  și  $7,84 \pm 1,6$ , respectiv;  $p = 0,039$ ), valoarea medie a penumbrei persistente în zonele "whole brain" ( $19,39 \pm 4,4$  și  $10,06 \pm 1,9$ , respectiv;  $p = 0,028$ ) și valoarea absolută în hiperperfuzie a hărții perfuzionale *mean slope of increase* (MSI) ( $1,71 \pm 0,3$  și  $1,10 \pm 0,1$ , respectiv;  $p = 0,032$ ) semnificativ statistic mai mari la pacienții cu stenoza  $ACI \geq 70\%$ , iar valoarea absolută în emisfera afectată CBV (*cerebral blood volume*) ( $1,65 \pm 0,1$  ml/100g și  $1,87 \pm 0,1$  ml/100g, respectiv;  $p = 0,011$ ) semnificativ statistic mai mare la pacienții fără stenoza  $ACI \geq 70\%$ . Prin urmare, PCI poate fi o strategie de tratament fezabilă, cu potențial de semnificație clinică: îmbunătățirea perfuziei cerebrale, reducerea ratei AVC recurente și îmbunătățirea recuperării AVC la pacienții cu stenoză arterială intracraniană simptomatică și cu AVCIA.

Așadar, la internare, pacienții cu și fără stenoza  $ACI \geq 70\%$  erau similari în funcție de sex, vârstă, factorii de risc, tratamentul administrat în antecedente, manifestările clinice principale,

scorul NIHSS, atrofia cerebrală, tipul de hidrocefalie, modificările hidrocefalo-atrofice, AVC suportat non-lacunar și lacunar. Cu toate acestea, valoarea medie a perioadei de adresare după asistență medicală, gradul 2 al scorului Koedam, gradul 2 de atrofie a lobului temporal pe stânga, pe dreapta și a valorii medii bilaterale și frecvența modificărilor locale hemodinamice la USG au fost semnificativ statistic mai frecvente la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$ , iar debutul simptomelor în primele 3 ore, gradul 1 al scorului Koedam și rețeaua de colaterale nedevelopate erau semnificativ statistic mai frecvent detectați la pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

PTC de control a evidențiat valoarea penumbrei persistente în zonele arterei afectate, valoarea penumbrei persistente în zonele "whole brain" (toată emisfera afectată), valoarea absolută MSI (*mean slope of increase*) în hiperperfuzie semnificativ statistic mai mari, iar valoarea absolută CBV (*cerebral blood volume*) în emisfera afectată – semnificativ statistic mai mică la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$ , comparativ cu pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ . Afectarea circulației anterioare era semnificativ statistic mai frecventă la pacienții cu stenoza ACI  $\geq 70\%$ , iar afectarea circulației posterioare era semnificativ statistic mai frecventă la pacienții fără stenoza ACI  $\geq 70\%$ .

Datele obținute în studiul nostru confirmă necesitatea dezvoltării cercetărilor clinice în aspectul utilizării fenomenului de preconditionare ischemică (PCI) în AVCIA mai ales la pacienții cu factori de risc documentați.

În rezultatul cercetării autoarea a elaborat o metodă nouă - ***Raport radiologic standard pentru descrierea accidentului vascular cerebral ischemic la examenul prin tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică***, care reprezintă valoarea aplicativă a studiului (figura 34). Această metodologie și reprezentare schematică a fost aprobată de Departamentul de Radiologie Universității – protocol nr. 9 din 4.11.2021, Certificat de inovator – nr. 16/11.21/01 din 4.11.2021, Acte de implementare – nr. 01-08/407 din 12.10.2021 Institutul de Neurologie și Neurochirurgie și Nr 1001-21 din 13.10.2021 Medpark, Certificat AGEPI de Drept de Autor – Nr. 1878 – Seria O / Nr 7100.

**Patologie vasculara**

- AVC hemoragic:

- Absent
- Dimensiuni \_\_\_x\_\_\_x\_\_\_cm. Volum \_\_\_ml. Localizarea \_\_\_\_\_. Faza -  acuta,  subacuta,  in rezorbtie,  sechele AVC hemoragic suportat.
- Microhemoragii (1-10mm): hipointensitati SWI:  absente,  solitare (1-10),  N>10. Localizare  ganglioni bazali,  trunchiul,  lobare \_\_\_\_\_
- AVC ischemic acut / subacut non-lacunar:
  - Nu se determina.
  - Restrictia difuziei (IRM)/hipodensitate (CT) in bazinul  ACM,  ACA,  VB, cuppana a apelor  ACA-ACM,  ACM-VB
  - Localizarea:  pe stanga,  pe dreapta; regiunea, lobul \_\_\_\_\_
  - Zonele „creier total”:  ACM ( ASPECTS -  M1,  M2,  M3,  M4,  M5,  M6,  I,  L,  IC,  C ),  VB (pcASPECTS -  T,  OL,  M,  P,  C),  ACA
  - Scorul ASPECTS = \_\_\_\_\_. Scorul pcASPECTS = \_\_\_\_\_.
  - Dimensiunile \_\_\_x\_\_\_x\_\_\_cm.

- Transformarea hemoragica (clasificarea ECASS II):  absenta,  H11,  H12,  PH1,  PH2

H11 (petesii non-confluente), H12 (petesii confluyente), PH1(hematom sub 30% de leziune ischemica), PH2 (hematom mai mult de 30% de leziune ischemica)

- Infarcte lacunare:

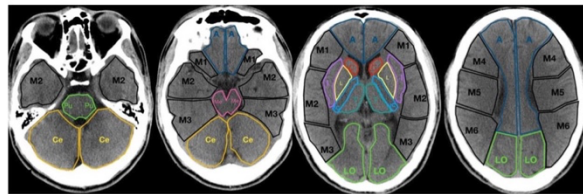
- Absente.
- Stadiul:  sechelar,  acut,  subacut,  in diferite faze evolutive.
- Localizare: ganglioni bazali pe dreapta / stinga, talamus dreapta / stinga, centrul semioval drept / sting, puntea, cerebel dreapta / stinga.

- Sechele AVC suportat non-lacunar:

- Absente.
- In bazinul ACM dr / st / ACA dr / st / ACP dr / st / VB dr / st / cuppana a apelor  ACA-ACM,  ACM-VB

- Hipertensitati (IRM)/ Hipodensitati (CT) in substanta alba profunda (Fazekas scale) -  gr 0,  gr 1,  gr 2,  gr 3

gr0-absente, gr1-focare punctiforme nonco/nfluente, gr2-confluente incipienta, gr3-arii extinse confluyente



**Alte modificari patologice crano-cerebrale:**

- Deplasarea structurilor medii cerebrale - 0mm
- Hidrocefalie-  absenta,  prezenta: gradul dupa Evans' index  incipient,  moderat,  sever. Tip  comunicanta,  obstructiva.  ex-vacuo,  normotenziva.
- Modificari atrofile corticale : GCA (global cortical atrophy scale): gr  0,  1,  2,  3.
- Simetric /  Asimetric (prevalarea  dreapta/  stinga)

gr0-volum normal, gr1 - şanturi deschise, gr2- diminuarea volumului circumvoluţiunilor, gr3- atrofile „lama de cuţit”

- Alte \_\_\_\_\_

**PERFUZIE**

- Penumbra. Volumul \_\_\_ml. Localizarea: \_\_\_\_\_
- Zonele „creier total”:  ACM ( ASPECTS -  M1,  M2,  M3,  M4,  M5,  M6,  I,  L,  IC,  C ),  VB (pcASPECTS -  T,  OL,  M,  P,  C),  ACA
- Nucleul. Volumul \_\_\_ml. Localizarea: \_\_\_\_\_
- Zonele „creier total”:  ACM ( ASPECTS -  M1,  M2,  M3,  M4,  M5,  M6,  I,  L,  IC,  C ),  VB (pcASPECTS -  T,  OL,  M,  P,  C),  ACA
- Gradul de dezvoltarea colateralelor -  minimal,  moderat,  accentuat
- Mismatch ratio = volum penumrei/ nucleului = \_\_\_\_\_
- Mismatch volume (penumbra vol – nucleul vol) = \_\_\_\_\_

**Angiografie CT sau Angio Timp-invariabila, derivata din Perfuzie**

- Ocluzie - nu se determina
- Variatia anatomica a poligonului Willis -  poligon complet, hipoplazie ACoP  dreapta /  stanga,  ACoA, alte \_\_\_\_\_
- Ocluzie vizibila in  ACA,  M1,  M2,  M3,  VB ( PICA,  AICA,  CS,  VB),  ACP.  pe dreapta,  pe stanga.

**Criterii pentru tromboextractie endovasculara (6-16 ore DEFUSE 3)**

- Mismatch ratio = volum penumra/ nucleul  $\geq 1.8$
- Mismatch volume (penumbra vol – nucleul vol)  $\geq 15$  ml
- Ocluzia ACI sau ACM M1
- Volumul nucleului <70ml

**Criterii pentru tromboextractie endovasculara (6-24 ore DAWN)**

- <1/3 bazinului vascular ACM
- Ocluzia ACI sau ACM M1
- Varsta >80, volumul nucleului <2ml, NIHSS  $\geq 10$ .
- Varsta <80, volumul nucleului <3ml (NIHSS  $\geq 10$ ), <51 ml (NIHSS  $\geq 20$ ).

**Figura 34. Raport radiologic standard pentru descrierea accidentului vascular cerebral ischemic la examenul prin tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică.**

Raportul standardizat reprezintă un instrument universal de analiză a examenului imagistic cerebral și poate fi aplicat cât pentru tomografia computerizată, atât și pentru imagistica prin rezonanță magnetică. Raportul este foarte simplu pentru îndeplinire de către medicul-radiolog, deoarece conține toată informația necesară pentru descrierea modificărilor patologice cerebrale posibile și trebuie doar bifate acelea, care sunt prezente la pacient cu AVC. Analiza printr-o metodă standardizată economisește important timpul analizei a sute de imagini și masivului de date volumetrice tridimensionale (precum este angiografia vaselor intra-extracerebrale), a datelor cantitative în hărțile perfuzionale. Progresul radiologiei este imens și extrem de rapid, cu protocoale noi, eliberate pe piața comercială aproape anual de către diferiți producători, fapt care induce necesitatea studiului aprofundat supraspecializat pentru a interpreta corect investigațiile și care produce dificultăți pentru medicii-imagiști începători. Raportul ajută medicilor tineri de a înțelege în cel mai scurt timp conceptul investigațiilor multimodale, complexe, care oferă date nu numai structurale, dar și funcționale (neuroperfuzia). Sunt incluse formulele de calculare: penumbra/nucleul mismatch ratio și mismatch volume.

Raportul este foarte clar și util pentru interpretare de către medicii non-radiologi (neurologi, neurochirurghi, intervenționiști endovasculari) pentru că conține informații importante pentru luarea deciziei în selectarea tacticii de tratament, de exemplu: volumul/localizarea/vechimea AVC hemoragic, vechimea/bazinul arterial/localizarea conform scorului ASPECTS a leziunii ischemice, schema de crier total („scor whole brain”) cu toate bazinele vasculare unde vor fi hașurate teritoriile afectate de leziunea ischemică, transformarea hemoragică conform ECASS II (European Co-operative Acute Stroke Study II), microangiopatia după Fazekas scale, bazinul și importanța infarctelor cerebrale suportate în antecedente (lacunare, non-lacunare), modificări atrofile corticale (GCA - global cortical atrophy scale), tipul și severitatea hidrocefaliei după Evan’s index, volumul nucleului și penumbrei cu calcularea mismatch ratio și mismatch volume, gradul de dezvoltare a colateralelor (după clasificarea Miteff), locul ocluziei arteriale. Raportul conține și criteriile imagistice pentru tromboextracție endovasculară, elaborate în trialurile DAWN (Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo) și DEFUSE 3, ce ghidează specialistul în alegerea tacticii de tratament.

**“Scor whole brain” - analiza zonelor de vascularizare arterială cerebrală în investigații radiologice secționale.** Raportul conține și ilustrarea schematică a metodei „whole brain”, elaborată de autoare. Scorul „whole brain” include aprecierea leziunii cerebrale nu numai într-un singur bazin de vascularizare dar pe toată suprafața parenchimului cerebral infra- și supratentorial prin includerea tuturor bazinelor de vascularizare cerebrală: ACM (10 zone ASPECTS clasic) + bazinul vertebro-bazilar (10 zone ”posterior circulation ASPECTS” - pcASPECTS) + creierul infratentorial bilateral + bazinul ACA (1 zonă într-o emisferă).

Prin urmare, scorul pentru tot creierul „whole brain” acoperă regiunea amplă de vascularizare arterială cerebrală, 32 de zone în total bilateral, ce oferă informație exhaustivă despre volumul real de afectare a circulației sangvine. Pe parcursul studiului nostru și din experiența practică, am evidențiat că leziunea ischemică foarte des este mult mai complexă, decât o arie vasculară: dereglările circulației sangvine se extind în ariile adiacente leziunii de bază, sunt afectate ariile ”cumpăna apelor” între diferite regiuni arteriale (”watershed zones”), pot fi afectate regiunile chiar și din emisfera controlaterală leziunii (de exemplu, în variațiile anatomice ale poligonului Willis hipoperfuzia se extinde în lobul frontal controlateral în cazul când ambele ACA se alimentează dintr-o carotidă din cauza aplaziei segmentului arterial A1 controlateral).

## CONCLUZII GENERALE

1. Au fost identificați parametrii perfuzionali absoluți și relativi (% comparativ cu emisfera sănătoasă) ai perfuziei prin TC la pacienții cu AVC ischemic acut în primele 24 de ore de la debutul manifestărilor clinice, caracteristici pentru nucleul ischemic și penumbră (care confirmă ipoteza existenței ferestrei tisulare de aplicare a tratamentului de recanalizare, ceea ce lărgeste important durata ferestrei terapeutice utilizate în protocoalele clinice contemporane de diagnostic și tratament a AVC):

**Nucleul ischemic** - Tmax ( $10,0 \pm 0,3$  sec,  $214,08 \pm 7,9\%$ ), MTT ( $14,16 \pm 0,5$  sec,  $174,43 \pm 7,2\%$ ), CBV ( $0,6 \pm 0,2$  ml/100g,  $32,85 \pm 1,4\%$ ), CBF ( $4,23 \pm 0,2$  ml/100g/min,  $26,89 \pm 1,5\%$ ), TTP ( $20,22 \pm 0,4$  sec,  $144,46 \pm 3,9\%$ ), MSI ( $0,45 \pm 0,06$ ,  $47,47 \pm 4,8\%$ ) și PEI ( $0,02 \pm 0,005$ ,  $32,37 \pm 2,05\%$ ). **Penumbra** - Tmax ( $10,79 \pm 0,2$  sec,  $236,59 \pm 7,0\%$ ), MTT ( $16,99 \pm 0,3$  sec,  $215,25 \pm 5,8\%$ ), CBV ( $3,9 \pm 2,1$  ml/100g,  $97,47 \pm 2,5\%$ ), CBF ( $8,41 \pm 0,3$  ml/100g/min,  $49,82 \pm 2,0\%$ ), TTP ( $19,89 \pm 0,3$  sec,  $141,27 \pm 2,3\%$ ), MSI ( $0,63 \pm 0,04$ ,  $70,16 \pm 5,3\%$ ) și PEI ( $0,03 \pm 0,008$ ,  $79,0 \pm 2,07\%$ ).

2. Corelația clinico-imagistică a constatat că pacienții decedați, comparativ cu pacienții rămași în viață, prezentau valori semnificativ statistic mai mari ale scorului NIHSS la internare, volumului nucleului ischemic și penumbrei, PS absolute și relative în penumbră, Tmax și TTP absolute în emisfera afectată, CBV relativ în nucleu, PEI relativ în penumbră, volumul leziunii constituite. Rezultat favorabil la externare corelează cu valori mai mici ale Tmax absolut și relativ în penumbră și în emisfera afectată, MTT și TTP absolute și relative în emisfera afectată, TTP relativ în penumbră, PS absolute în nucleu și în penumbră, PS relativ în penumbră, PS absolut și relativ în emisfera afectată, MSI absolut și relativ în nucleu și valori semnificativ statistic mai mari ale CBV absolut și relativ în nucleu, CBV relativ în emisfera afectată, CBF absolut și relativ în nucleu, CBF relativ în emisfera afectată, PEI absolut și relativ în nucleu, PEI relativ în penumbră și în emisfera afectată.
3. **a.** Riscul de transformare hemoragică la pacienții cu AVC ischemic acut corelează cu majorarea volumului zonei lezionale acute vizibile în hărțile perfuzionale, creșterea valorilor absolute perfuzionale la internare în nucleu și în penumbră (Tmax, MTT, TTP), creșterea valorilor relative în nucleu (Tmax, MTT) și în penumbră (Tmax, MTT, TTP), vizualizarea semnului de artera hiperdensă, ocluzia în vasul mare, colaterale nedezvoltate la internare și revascularizare insuficientă (scorul TICI 0-2a) în perfuzie de control în faza subacută.
- b.** Harta perfuzională pentru măsurarea permeabilității barierei hemato-encefalice PS (*permeability surface*) a arătat diferență statistic semnificativă la toți parametrii măsurați – PS absolută și relativă în nucleu și în penumbră la pacienții cu transformare hemoragică a ischemiei cerebrale și fără. În ansamblu PS este un indice neurofiziologic imagistic important



în evaluarea evoluției AVC ischemic acut, riscului de transformare hemoragică din primele ore ale ocluziei arteriale precum și riscului de rezultat clinic nefavorabil.

4. Parametrii perfuziei cerebrale prin tomografie computerizată la internarea pacienților nu a constatat diferențe semnificative statistice la pacienții cu și fără stenoza severă a arterei carotide interne (fapt care, posibil, contribuie la formarea fenomenului de preconditionare ischemică), în afară de CBV și MSI. Indicii repetați și manifestările clinice la externare cu certitudine sunt mai buni.
5. Analiza parametrilor microcirculației cerebrale prin PTC în faza subacută a evoluției AVC ischemic acut în dinamică la a 4-7-ea zi a evidențiat următorul spectru de constatări: 1) leziune ischemică constituită, 2) penumbră persistentă (sector de hibernare a parenchimului cerebral), 3) hiperperfuzie (majorarea importantă a indicilor perfuzionali comparativ cu emisfera sănătoasă), 4) normalizarea perfuziei cerebrale. Aprecierea evoluției în dinamică confirmă ipoteza “ferestrei tisulare” și “ferestrei individualizate” cu persistența zonelor de hipoperfuzie importantă timp mult mai îndelungat decât 24 de ore – până la 7 zile și probabil mai mult.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. De a utiliza perfuzia prin tomografie computerizată în perioada până la 24 ore de la debutul manifestărilor clinice la pacienți cu AVC ischemic acut, în cazul debutului necunoscut sau infarctului cerebral la trezire, după excluderea altor cauze (hematom, AIT, tumoare etc.) prin tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică cerebrală.
2. Până la analiza perfuziei prin TC de verificat la fiecare pacient corectitudinea selectării arterei magistrale de intrare și venei mari de ieșire de programul de postprocesare, în cazul selectării incorecte sau suboptime, se recomandă de a trece la metoda manuală și de a identifica corect vasele necesare.
3. În cadrul analizei perfuziei prin TC la pacienții cu AVC de a efectua segmentarea penumbrei și nucleului cu calcularea “mismatch ratio” și “mismatch volume”.
4. De a utiliza de rutină “Raportul radiologic standard pentru descrierea accidentului vascular cerebral ischemic” la examenul prin tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică.
5. De a aprecia și de a raporta modificările perfuzionale cerebrale nu numai în bazinul arterial afectat, dar și în întregul parenchim cerebral, utilizând metoda “whole brain”.
6. De a calcula în practica de rutină permeabilitatea barierei hemato-encefalice la pacienți cu AVC ischemic acut.

## BIBLIOGRAFIE

1. Adebayo O., Culpan G. Diagnostic accuracy of computed tomography perfusion in the prediction of haemorrhagic transformation and patient outcome in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Stroke. J.* 2020; 5(1): 4-16.
2. Al-Ajlan F., Qazi E., Kim C., Venkatesan P., Wilson L., Menon B. Multimodality CT based imaging to determine clot characteristics and recanalization with intravenous tPA in patients with acute ischemic stroke. *Neurovasc. Imag.* 2017; 3: 2.
3. Al-Janabi O., Panuganti P., Abner E., Bahrani A., Murphy R. Bardach S. et al. Global Cerebral Atrophy Detected by Routine Imaging: Relationship with Age, Hippocampal Atrophy, and White Matter Hyperintensities. *J Neuroimaging.* 2018; 28(3): 301-306.
4. Albers G., Lansberg M., Kemp S., Tsai J., Lavori P., Christensen S. et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). *Int. J. Stroke.* 2017; 12(8): 896-905.
5. Albers G., Marks M., Kemp S., Christensen S., Tsai J., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(8): 708-718.
6. Alberts M., Ollenschleger M., Nouh A. Dawn of a New Era for Stroke Treatment: Implications of the DAWN Study for Acute Stroke Care and Stroke Systems of Care. *Circulation.* 2018; 137(17): 1767-1769.
7. Alsahli K., Cheung A., Wijesuriya N., Cordato D., Zagami A., Wenderoth J. et al. Thrombectomy in stroke of unknown onset, wake up stroke and late presentations: Australian experience from 2 comprehensive stroke centres. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 59: 136-140.
8. Alves H.C., Pacheco F.T., Rocha A.J. Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a physiological window to predict future outcomes. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2016; 74(8): 662-670.
9. Anttila V., Haapanen H., Yannopoulos F., Herajärvi J., Anttila T., Juvonen T. et al. Review of remote ischemic preconditioning: from laboratory studies to clinical trials. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50(5-6): 355-361.
10. Austein F., Riedel C., Kerby T., Meyne J., Binder A., Lindner T. et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke.* 2016; 47(9): 2311-2317.
11. Aviv R., d'Esterre C., Murphy B., Hopyan J., Buck B., Mallia G. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion. *Radiology.* 2009; 250(3): 867-877.
12. Bahr Hosseini M., Woolf G., Sharma L., Hinman J., Rao N., Yoo B. et al. The Frequency of Substantial Salvageable Penumbra in Thrombectomy-ineligible Patients with Acute Stroke. *J. Neuroimaging.* 2018; 28(6): 676-682.
13. Barber P., Demchuk A., Zhang J., Buchan A. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000; 355(9216): 1670-1674.
14. Batchelor C., Pordeli P., d'Esterre C., Najm M., Al-Ajlan F., Boesen M. et al. Use of Noncontrast Computed Tomography and Computed Tomographic Perfusion in Predicting Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Therapy. *Stroke.* 2017; 48(6): 1548-1553.

15. Bernic V., Groppa S., Friptuleac G., Efremova D. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (1): 29-32.
16. Bhuva P., Yoo A., Jadhav A., Jovin T., Haussen D., Bonafe A. et al. Noncontrast Computed Tomography Alberta Stroke Program Early CT Score May Modify Intra-Arterial Treatment Effect in DAWN. *Stroke*. 2019; 50(9): 2404-2412.
17. Biesbroek J.M., Niesten J.M., Dankbaar J.W., Biessels G.J., Velthuis B.K., Reitsma J.B. et al. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35(6): 493-501.
18. Bill O., Faouzi M., Meuli R., Maeder P., Wintermark M., Michel P. Added value of multimodal computed tomography imaging: analysis of 1994 acute ischaemic strokes. *Eur J Neurol*. 2017; 24(1): 167-174.
19. Bill O., Inácio N., Lambrou D., Wintermark M., Ntaios G., Dunet V. et al. Focal Hypoperfusion in Acute Ischemic Stroke Perfusion CT: Clinical and Radiologic Predictors and Accuracy for Infarct Prediction. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2019; 40(3): 483-489.
20. Bivard A., Kleinig T., Miteff F., Butcher K., Lin L., Levi C. et al. Ischemic core thresholds change with time to reperfusion: A case control study. *Ann. Neurol*. 2017; 82(6): 995-1003.
21. Bivard A., Parsons M. Tissue is more important than time: insights into acute ischemic stroke from modern brain imaging. *Curr. Opin. Neurol*. 2018; 31(1): 23-27.
22. Bivard A., Spratt N., Miteff F., Levi C., Parsons M. Tissue Is More Important than Time in Stroke Patients Being Assessed for Thrombolysis. *Front. Neurol*. 2018; 9: 41.
23. Boers A., Jansen I., Beenen L., Devlin T., Roman S., Heo J. et al. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials. *J. Neurointerv. Surg*. 2018; 10(12): 1137-1142.
24. Bousslama M., Haussen D., Grossberg J., Dehkharghani S., Bowen M., Rebello L. et al. Computed Tomographic Perfusion Selection and Clinical Outcomes After Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke*. 2017; 48(5): 1271-1277.
25. Brix M., Westman E., Simmons A., Ringstad G., Eide P., Wagner-Larsen K. et al. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur. J. Radiol*. 2017; 95: 28-32.
26. Brorson J.R., Cifu A.S. Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2019; 322(8): 777-778.
27. 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): 992-998.
28. Bucataru O., Groppa S. Evaluation of carotid arteries using color Doppler ultrasound in the diagnosis of ischemic stroke: [poster]. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova: culegere de postere*. Chișinău, 2020, p.198-199.
29. Bucataru O., Groppa S. Immunomodulation after ischemic stroke. Mechanisms and therapeutic implications: [poster]. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova: culegere de postere*. Chișinău, 2020, p.253.
30. Budincevic H., Tiu C., Bereczki D., Kõrv J., Tsiskaridze A., Niederkorn K. et al. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2015; 10(Suppl A100): 125-127.

31. Campbell B., Majoie C., Albers G., Menon B., Yassi N., Sharma G. et al. Penumbra imaging and functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke treated with endovascular thrombectomy versus medical therapy: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet. Neurol.* 2019; 18(1): 46-55.
32. Chen C., Bivard A., Lin L., Levi C., Spratt N., Parsons M. et al. Thresholds for infarction vary between gray matter and white matter in acute ischemic stroke: A CT perfusion study. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2019; 39(3): 536-546.
33. Chen G., Shan X., Li X., Tao H. Remote ischemic postconditioning protects the brain from focal ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy through the mTOR/p70S6K pathway. *Neurol. Res.* 2018; 40(3): 182-188.
34. Chen G., Thakkar M., Robinson C., Doré S. Limb Remote Ischemic Conditioning: Mechanisms, Anesthetics, and the Potential for Expanding Therapeutic Options. *Front. Neurol.* 2018; 9: 40.
35. Chen H., Liu N., Li Y., Wintermark M., Jackson A., Wu B. et al. Mismatch of Low Perfusion and High Permeability Predicts Hemorrhagic Transformation Region in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intra-arterial Thrombolysis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27950.
36. Christensen S., Mlynash M., Kemp S., Yennu A., Heit J., Marks M. et al. Persistent Target Mismatch Profile >24 Hours After Stroke Onset in DEFUSE 3. *Stroke.* 2019; 50(3): 754-757.
37. Ciobanu G., Groppa S. Out-of hospital and in hospital stroke care. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2012; (3): 253-263.
38. Ciobanu N., Groppa S. Metabolic syndrome as a risk factor for ischemic stroke. *Moldovan Medical Journal.* 2017; 60(1): 20-21.
39. Ciobanu N., Groppa S. Study of carotid artery changes in patients with ischemic stroke and metabolic syndrome. *Curierul Medical.* 2016; (5): 14-19.
40. Ciobanu N., Groppa S. The relationship between carotid phenotypes and metabolic syndrome in patients with ischemic stroke: [poster]. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova: culegere de postere.* Chişinău, 2020, p.235.
41. Condrea E., Timirgaz V., Groppa S., Codreanu I., Rotaru N. Local Fibrinolysis in Spontaneous Supratentorial Hematomas: Comparison with Surgical and Medical Treatment. *Interv Neurol.* 2016; 5(3-4): 165-173.
42. Condrea E., Timirgaz V., Rotaru N., Groppa S. Spontaneous intracerebral supratentorial hemorrhage: general aspects and updates in surgical treatment. *Curierul medical.* 2016; 59(1): 41-52.
43. Costru-Tasnic E., **Plescan T.**, Manole E., Gavriliuc M., Odainic O. Computed tomography permeability to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2017; 24 (Suppl. 1): POD289.
44. Cozac V., Rotaru L., Pascal O. Transcranial magnetic brain stimulation in post-stroke motor recovery. *Curierul Medical.* 2015; (4): 74-76.
45. Cozac V., Rotaru L., Uncuţa A., Pascal O. Transcranial magnetic brain stimulation in post-stroke rehabilitation: a brief review with a focus on motor recovery. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2015; (2): 82-85.
46. Creţu A., Groppa S. Genetica accidentului vascular cerebral. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2011; (1): 37-40.
47. *CT Perfusion 4D User Guide.* General Electric Company Inc. 2014. 84 p.

48. Demeestere J., Scheldeman L., Cornelissen S., Heye S., Wouters A., Dupont P. et al. Alberta Stroke Program Early CT Score Versus Computed Tomographic Perfusion to Predict Functional Outcome After Successful Reperfusion in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018; 49(10): 2361-2367.
49. Desai S., Haussen D., Aghaebrahim A., Al-Bayati A., Santos R., Nogueira R. et al. Thrombectomy 24 hours after stroke: beyond DAWN. *J. Neurointerv. Surg.* 2018; 10(11): 1039-1042.
50. Desai S., Rocha M., Molyneaux B., Starr M., Kenmuir C., Gross B. et al. Thrombectomy 6-24 hours after stroke in trial ineligible patients. *J. Neurointerv. Surg.* 2018; 10(11): 1033-1037.
51. Díaz-Pérez J., Parrilla G., Espinosa de Rueda M., Cabrera-Maqueda J., García-Villalba B., Alba-Isasi M. et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke Due to Carotid Occlusion: A Series of 153 Consecutive Patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2018; 46(3-4): 132-141.
52. Duara R., Loewenstein D., Potter E., Appel J., Greig M., Urs R. et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008; 71(24): 1986-1992.
53. Ducroux C., Khoury N., Lecler A., Blanc R., Chetrit A., Redjema H. et al. Application of the DAWN clinical imaging mismatch and DEFUSE 3 selection criteria: benefit seems similar but restrictive volume cut-offs might omit potential responders. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25(8): 1093-1099.
54. Efreanova D., Cheptea C., Damian C., Bîta P., Bondarciuc A., Groppa S. Risk factors for stroke in the population of the Republic of Moldova. Prevention strategies. *Inter J Med Dent*. 2020; 24(2): 293.
55. Efreanova D., Ciobanu N., Groppa S. Association of obesity with other stroke risk factors in young adults of the Republic of Moldova. *Eur J Neurol*. 2018; 25 (Suppl. 2): 284. EPR1015.
56. Efreanova D., Groppa S. Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova: studiu descriptiv. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020; 3(25): 31-39.
57. Esterre C.D. *Improving Acute Stroke Management with CT Perfusion Imaging: Approaches to Treatment Guidance and Brain Tissue Salvage*. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree in Doctor of Philosophy. The University of Western Ontario. 2013. 259 p.
58. Feil K., Reidler P., Kunz W., Küpper C., Heinrich J., Laub C. et al. Addressing a real-life problem: treatment with intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke patients with an extended time window beyond 4.5 h based on computed tomography perfusion imaging. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(1): 168-174.
59. French B., Boddepalli R., Govindarajan R. Acute Ischemic Stroke: Current Status and Future Directions. *Mo. Med.* 2016; 113(6): 480-486.
60. Gaberi C., Groppa S., Zota E. Factorii de risc la persoanele tinere cu infarct cerebral. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2008; 3(9): 357-361.
61. Gasnaș A., Groppa S. Neuroplasticitatea cerebrală în accidental vascular cerebral. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; (2): 100-107.
62. Gavrila V., Babeti A., Kronbauer K., Tandara L. *Managementul etapizat al pacientului cu accident vascular cerebral*. Disponibil la <https://www.atitimisoara.ro/content/ghiduri/2009/Recomandari%20Medicina%20de%20Urgenta%202009/14%20Managementul%20etapizat%20al%20pacientului%20cu%20accident%20vascular%20cerebral.pdf> (accesat la 19.12.2019).

63. Gavriliuc M. Toleranța ischemică cerebrală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011; (1): 249-251.
64. Gavriliuc M., Grumeza A. Leziunea cerebrală postischemică. Efectul preconditionării ischemice și postconditionării ischemice în identificarea potențialelor strategii pentru tratamentul ictusului cerebral. *Revista literaturii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2009; (3): 19-23.
65. Gerber J., Petrova M., Krukowski P., Kuhn M., Abramyuk A., Bodechtel U. et al. Collateral state and the effect of endovascular reperfusion therapy on clinical outcome in ischemic stroke patients. *Brain. Behav*. 2016; 6(9): e00513.
66. Groppa S., Ciobanu N., Efremova D. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova. *J Neurol Sci*. 2017; 381: 411.
67. Groppa S., Efremova D., Ciobanu N. Stroke risk factors in the population of republic of Moldova and strategies of primary prevention. *Eur Stroke J*. 2018; 3(1S): 411. AS18-055.
68. Groppa S., Gavriliuc M., Zota E., Crivorucica I., Ciobanu N., Matei A. *Protocol clinic național. Accidentul vascular cerebral ischemic*. Ministerului Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2017. 112 p.
69. Groppa S., Zota E. Evaluarea tratamentului trombolitic intravenos la pacienții cu AVC ischemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011; (2): 47-51.
70. Groppa S., Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale. *Akademios*. 2008; (3): 70-74.
71. Groppa S., Zota E., Bodiu A., Gasnaș A., Gavriliuc P., Ciobanu N. et al. Recomandările și strategiile actuale de tratament al accidentului vascular cerebral ischemic acut: articol de sinteză. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020; 25(3): 4-21.
72. Groppa S., Zota E., Bodiu A., Gasnaș A., Manole E., Ciobanu N. et al. Diagnosis and management of ischemic stroke: time is critical. *Moldovan Medical Journal*. 2020; 63(4): 65-74.
73. Groppa S., Zota E., Efremova D., Chiforîșina V. Profilaxia secundară a accidentului vascular cerebral ischemic și factorii de risc modificabili în populația Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; (4): 130-133.
74. Groppa S., Zota E., Grigor V., More V. Analysis of stroke onset – hospital admission timeframe and premises for thrombolytic therapy. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13 (Suppl. 2): 179. P2036.
75. Hamner M., Ye Z., Lee R., Colman J., Le T., Gong D. et al. Ischemic Preconditioning in White Matter: Magnitude and Mechanism. *J. Neurosci*. 2015; 35(47): 15599-15611.
76. Harper L., Barkhof F., Fox N., Schott J. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015; 86(11): 1225-1233.
77. Hart R.G., Easton J.D. Hemorrhagic infarcts. *Stroke*. 1986; 17(4): 586–589.
78. de Havenon A., Mlynash M., Kim-Tenser M., Lansberg M., Leslie-Mazwi T., Christensen S. et al. Results From DEFUSE 3: Good Collaterals Are Associated With Reduced Ischemic Core Growth but Not Neurologic Outcome. *Stroke*. 2019; 50(3): 632-638.
79. Heit J., Mlynash M., Kemp S., Lansberg M., Christensen S., Marks M. et al. Rapid Neurologic Improvement Predicts Favorable Outcome 90 Days After Thrombectomy in the DEFUSE 3 Study. *Stroke*. 2019; 50(5): 1172-1177.
80. Heit J., Sussman E., Wintermark M. Perfusion Computed Tomography in Acute Ischemic Stroke. *Radiol Clin North Am*. 2019; 57(6): 1109-1116.

81. Heit J., Wintermark M. Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls. *Stroke*. 2016; 47(4): 1153-1158.
82. Henon H., Pasquier F., Durieu I., Pruvo J., Leys D. Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relation to pre-existing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65(5): 641-647.
83. Hetts S., Khangura R. Imaging of Acute Stroke: Current State. *Radiol. Clin. North. Am.* 2019; 57(6): 1083-1091.
84. Hom J., Dankbaar J., Soares B., Schneider T., Cheng S., Bredno J. et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32(1): 41-48.
85. Horsch A., Bennink E., van Seeters T., Kappelle L., van der Graaf Y., Maliet W. et al. Computed Tomography Perfusion Derived Blood-Brain Barrier Permeability Does Not Yet Improve Prediction of Hemorrhagic Transformation. *Cerebrovasc. Dis.* 2018; 45(1-2): 26-32.
86. Hoving J., Marquering H., Majoie C., Yassi N., Sharma G., Liebeskind D. et al. Volumetric and Spatial Accuracy of Computed Tomography Perfusion Estimated Ischemic Core Volume in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018; 49(10): 2368-2375.
87. Huang X., Kalladka D., Cheripelli B., Moreton F., Muir K. The Impact of CT Perfusion Threshold on Predicted Viable and Nonviable Tissue Volumes in Acute Ischemic Stroke. *J. Neuroimaging*. 2017; 27(6): 602-606.
88. Jadhav A., Desai S., Kenmuir C., Rocha M., Starr M., Molyneaux B. et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke*. 2018; 49(4): 1015-1017.
89. Jiang F., Zhao W., Wu C., Zhang Z., Li C., Che R. et al. Asymptomatic Intracerebral Hemorrhage May Worsen Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Thrombectomy. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28(6): 1752-1758.
90. Josephson S., Kamel H. The Acute Stroke Care Revolution: Enhancing Access to Therapeutic Advances. *JAMA*. 2018; 320(12): 1239-1240.
91. Kalaria R., Akinyemi R., Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1862(5): 915-925.
92. Kalinin M.N., Khasanova D.R., Ibatullin M.M. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2017; 17(1): 177.
93. Kamal N., Majmundar N., Damadora N., El-Ghanem M., Nuoman R., Keller I. et al. Mechanical thrombectomy - is time still brain? The DAWN of a new era. *Br. J. Neurosurg*. 2018; 32(3): 245-249.
94. Kang D., Yoon W., Kim S., Baek B., Lee Y., Kim Y. et al. Endovascular treatment for emergent large vessel occlusion due to severe intracranial atherosclerotic stenosis. *J. Neurosurg*. 2019; 130: 1949-1956.
95. Keep R., Wang M., Xiang J., Hua Y., Xi G. Is there a place for cerebral preconditioning in the clinic? *Transl. Stroke. Res.* 2010; 1(1): 4-18.
96. Khoury N., Dargazanli C., Guenego A., Zuber K., Ekmen A., Charbonnier G. et al. Visual assessment of diffusion weighted imaging infarct volume lacks accuracy and reliability. *J. Neurointerv. Surg*. 2019; 11(9): 947-954.
97. Kitagawa Y. Pathogenesis of hemorrhagic cerebral infarction. *Intern Med*. 2001; 40(7): 559-560.



98. Koedam E., Lehmann M., van der Flier W., Scheltens P., Pijnenburg Y., Fox N. et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur. Radiol.* 2011; 21(12): 2618-2625.
99. König M., Heuser L., Klotz E. *Determination of Regional Brain Perfusion by Functional CT. In: Advances in CT IV. 4th International Scientific User Conference SOMATOM PLUS CT* (Eds. Krestin G.P., Glazer G.M.). Rotterdam, 1998, p. 49-58.
100. van Kranendonk K., Treurniet K., Boers A., Berkhemer O., van den Berg L., Chalos V. et al. Clinical and Imaging Markers Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019; 50: 2037-2043.
101. Langel C., Popovic K. Infarct-core CT perfusion parameters in predicting post-thrombolysis hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke. *Radiol. Oncol.* 2019; 53(1): 25-30.
102. Lansberg M., Christensen S., Kemp S., Mlynash M., Mishra N., Federau C. et al. Computed tomographic perfusion to Predict Response to Recanalization in ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2017; 81(6): 849-856.
103. Lansberg M., Mlynash M., Hamilton S., Yeatts S., Christensen S., Kemp S. et al. Association of Thrombectomy With Stroke Outcomes Among Patient Subgroups: Secondary Analyses of the DEFUSE 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019; 76(4): 447-453.
104. Larrue V., von Kummer R., Müller A., Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001; 32(2): 438-441.
105. Laszlo J., Hortobagyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vascul. Dis. Ther.* 2017; 2(4): 1-25.
106. Leslie-Mazwi T., Chandra R., Fraser J., Hoh B., Baxter B., Albuquerque F. et al. AHA/ASA 2018 AIS guidelines: impact and opportunity for endovascular stroke care. *J. Neurointerv. Surg.* 2018; 10(9): 813-817.
107. Leslie-Mazwi T., Hamilton S., Mlynash M., Patel A., Schwamm L., Lansberg M. et al. DEFUSE 3 Non-DAWN Patients. *Stroke.* 2019; 50(3): 618-625.
108. Li J., Hu X., Zhou F., Li S., Lin Y., Qi W. et al. Limb remote ischemic postconditioning protects integrity of the blood-brain barrier after stroke. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13(9): 1585-1593.
109. Li Q., Gao X., Yao Z., Feng X., He H., Xue J. et al. Permeability Surface of Deep Middle Cerebral Artery Territory on Computed Tomographic Perfusion Predicts Hemorrhagic Transformation After Stroke. *Stroke.* 2017; 48(9): 2412-2418.
110. Lin K., Zink W., Tsiouris A., John M., Tekchandani L., Sanelli P. Risk assessment of hemorrhagic transformation of acute middle cerebral artery stroke using multimodal CT. *J. Neuroimaging.* 2012; 22(2): 160-166.
111. Lin L., Bivard A., Kleinig T., Spratt N., Levi C., Yang Q. et al. Correction for Delay and Dispersion Results in More Accurate Cerebral Blood Flow Ischemic Core Measurement in Acute Stroke. *Stroke.* 2018; 49(4): 924-930.
112. Lin L., Cheng X., Bivard A., Levi C., Dong Q., Parsons M. et al. Quantifying reperfusion of the ischemic region on whole-brain computed tomography perfusion. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2017; 37(6): 2125-2136.
113. Lin Y., Schulze V., Brockmeyer M., Parco C., Karathanos A., Heinen Y. et al. Endovascular Thrombectomy as a Means to Improve Survival in Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019; 76(7): 850-854.

- 114.Liu C., Shi F., Chen Z., Yan S., Ding X., Lou M. Severe Blood-Brain Barrier Disruption in Cardioembolic Stroke. *Front. Neurol.* 2018; 9: 55.
- 115.Liu L., Ding J., Leng X., Pu Y., Huang L., Xu A. et al. Guidelines for evaluation and management of cerebral collateral circulation in ischaemic stroke 2017. *Stroke. Vasc. Neurol.* 2018; 3(3): 117-130.
- 116.de Lucas E., Sánchez E., Gutiérrez A., Mandly A., Ruiz E., Flórez A. et al. CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists. *Radiographics.* 2008; 28(6): 1673-1687.
- 117.Ma D., Feng L., Deng F., Feng J. Overview of Experimental and Clinical Findings regarding the Neuroprotective Effects of Cerebral Ischemic Postconditioning. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 6891645.
- 118.Ma H., Campbell B., Parsons M., Churilov L., Levi C., Hsu C. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(19): 1795-1803.
- 119.Manole E., Groppa S., Costru-Tasnic E., Filioglo A., Odainic O., Ciobanu N. et al. In-hospital management of acute stroke in the Republic of Moldova – analysis of first data of the RES-Q as a part of ESO-EAST Project. *Eur Stroke J.* 2018; 3(1S): 321-322. AS15-001.
- 120.Manole E., Lisnic V., Groppa S., Costru-Taşnic E., Filioglo A., Odainic O. et al. Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naţionale în cadrul unui proiect internaţional. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2017; (5): 72-77.
- 121.Manzoor A.M., Raid S.A., Malik D.A. Chapter II. Pathophysiology of strokes. In: *Recent advances in stroke therapeutics* (ed. Manzoor A.M.): Majmaah University Almajmaa-11952, Kingdom of Saudi Arabia, 2014, p. 25-80.
- 122.Marks M., Heit J., Lansberg M., Kemp S., Christensen S., Derdeyn C. et al. Endovascular Treatment in the DEFUSE 3 Study. *Stroke.* 2018; 49(8): 2000-2003.
- 123.Marek M., Horyniecki M., Karpe J., Adamczyk-Sowa M., Walecki J., Kluczevska E. Relationship between stroke severity, extensity of leukoaraiosis, and brain atrophy in patients with ischaemic stroke. *Pol J Radiol.* 2019; 84: e80-e85.
- 124.Marks M., Lansberg M., Mlynash M., Kemp S., McTaggart R., Zaharchuk G. et al. Correlation of AOL recanalization, TIMI reperfusion and TIC1 reperfusion with infarct growth and clinical outcome. *J. Neurointerv. Surg.* 2014; 6(10): 724-728.
- 125.Matos Diaz I., Liang J., Ostojic L., Tansy A. Acute Stroke Multimodal Imaging: Present and Potential Applications toward Advancing Care. *Semin. Neurol.* 2017; 37(5): 558-565.
- 126.Melnic A., Pascal O. Developing strategies to address comorbidity in stroke rehabilitation. *Balneo Research Journal.* 2019; 10(3): 344.
- 127.Melnic A., Pascal O., Pleşca S., Bulai M. Comorbidităţi şi dizabilităţi în reabilitarea vârstnicilor cu accident vascular cerebral. *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină.* 2020; (4): 25-30.
- 128.Menon B., Al-Ajlan F., Najm M., Puig J., Castellanos M., Dowlatshahi D. et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics With Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2018; 320(10): 1017-1026.
- 129.Mikulík R., Caso V., Bornstein N., Svobodová V., Pezzella F., Grecu A., Simsic S., Gdovinova Z., Członkowska A., Mishchenko T., Flomin Y., Milanov I., Andonova S., Tiu C., Arsovska A., Budinčević H., Groppa S. et al. Enhancing and accelerating stroke treatment in Eastern European region: Methods and achievement of the ESO EAST program. *Eur Stroke J.* 2020; 5(2): 204-212.

130. Miteff F., Levi C., Bateman G., Spratt N., McElduff P., Parsons M. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2009; 132(Pt. 8): 2231-2238.
131. Molad J., Findler M., Auriel E. Computed Tomography Perfusion-Based Decision Making for Acute Ischemic Stroke - Missing the Mismatch. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26(5): e78-e79.
132. Moustafa R., Baron J. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2008;153 Suppl 1 (Suppl 1): S44-54.
133. Munich S.A., Shakir H.J., Snyder K.V. Role of CT perfusion in acute stroke management. *Cor et vasa*. 2016; 58: e215-e224.
134. Nawabi J., Kniep H., Schön G., Flottmann F., Leischner H., Kabiri R. et al. Hemorrhage After Endovascular Recanalization in Acute Stroke: Lesion Extent, Collaterals and Degree of Ischemic Water Uptake Mediate Tissue Vulnerability. *Front. Neurol.* 2019; 10: 569.
135. Nogueira R., Gupta R., Jovin T., Levy E., Liebeskind D., Zaidat O. et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J. Neurointerv. Surg.* 2015; 7(1): 16-21.
136. Nogueira R., Jadhav A., Haussen D., Bonafe A., Budzik R., Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(1): 11-21.
137. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur. Neurol.* 2009; 61(6): 321-330.
138. Padroni M., Bernardoni A., Tamborino C., Roversi G., Borrelli M., Saletti A. et al. Cerebral Blood Volume ASPECTS Is the Best Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective, Combined Semi-Quantitative and Quantitative Assessment. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147910.
139. Pascal O. Particularitățile controlului voluntar al posturii la pacienții cu hemipareză post-AVC. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2008; (3): 382-387.
140. Pascal O. Tulburări ale controlului Postural la pacienții cu ictus cerebral: incidența, interrelațiile cu sindroame neurologice asociate și impactul asupra recuperării funcționale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2006; (4): 53-58.
141. Payabvash S., Souza L., Wang Y., Schaefer P., Furie K., Halpern E. et al. Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients. *Stroke*. 2011; 42(5): 1255-1260.
142. Piccardi B., Arba F., Nesi M., Palumbo V., Nencini P., Giustiet B. et al. Reperfusion Injury after ischemic Stroke Study (RISKS): single-centre (Florence, Italy), prospective observational protocol study. *BMJ Open*. 2018; 8(5): e021183.
143. Pincherle A., Pace M., Sarasso S., Facchin L., Dreier J., Bassetteti C. Sleep, Preconditioning and Stroke. *Stroke*. 2017; 48(12): 3400-3407.
144. **Pleşcan T.** Mecanismele moleculare de neuroprotecție endogenă prin precondiționare ischemică la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (2): 265-270.
145. **Pleşcan T.**, Costru-Tasnic E., Gavriluc M., Arion M., Dacin I. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke – prediction and evaluation with different computed tomography modalities. *Curierul medical*. 2015; 58(4): 63-73.

146. **Pleșcan T.**, Costru-Tașnic E., Gavriiliuc M., Gavriiliuc P., Odainic O. Reperfuția sectorului masiv al nucleului infarctului cerebral ischemic acut emisferial cu utilizarea tratamentului trombolitic în fereastra terapeutică, confirmată prin perfuzie CT (tomografie computerizată). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (2): 270-275.
147. **Pleșcan T.**, Costru-Tașnic E., Gavriiliuc P., Manole E., Gavriiliuc M., Arion M. Predicția transformării hemoragice a infarctului cerebral prin perfuzie CT. *Moldovan Medical Journal*. 2018; 61: 92.
148. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T., Adeoye O., Bambakidis N., Becker K. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46-e110.
149. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T., Adeoye O., Bambakidis N., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(12): e344-e418.
150. Puig J., Blasco G., Daunis-I-Estadella P., van Eendendburg C., Carrillo-García M., Aboudet C. et al. High-permeability region size on perfusion CT predicts hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in stroke. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188238.
151. Rao V., Christensen S., Yennu A., Mlynash M., Zaharchuk G., Heit J. et al. Ischemic Core and Hypoperfusion Volumes Correlate With Infarct Size 24 Hours After Randomization in DEFUSE 3. *Stroke*. 2019; 50(3): 626-631.
152. Ren C., Wang P., Wang B., Li N., Li W., Zhang C. et al. Limb remote ischemic preconditioning in combination with post-conditioning reduces brain damage and promotes neuroglobin expression in the rat brain after ischemic stroke. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2015; 33(3): 369-379.
153. Rezaie S., Swaminathan A., Koyfman A., Long B. A New Paradigm Shift in Acute Ischemic Stroke, Large Vessel Occlusions, and Endovascular Therapy. *J. Emerg. Med*. 2019; 56(3): 258-266.
154. Rudilosso S., Roman L., Blasco J., Hernandez-Perez M., Urra X., Chamorro A. Evaluation of white matter hypodensities on computed tomography in stroke patients using the Fazekas score. *Clin Imaging*. 2017; 46: 24-27.
155. Sangeetha R., Ramesh V., Kamath S., Christopher R., Bhat D., Arvinda H. et al. Effect of remote ischemic preconditioning on cerebral vasospasm and biomarkers of cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (ERVAS): A protocol for a randomized, controlled pilot trial. *Brain. Circ*. 2019; 5(1): 12-18.
156. Saposnik G., Strbian D. Enlightenment and Challenges Offered by DAWN Trial (DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo). *Stroke*. 2018; 49(2): 498-500.
157. Sarraj A., Hassan A., Savitz S., Sitton C., Grotta J., Chen P. et al. Outcomes of Endovascular Thrombectomy vs Medical Management Alone in Patients With Large Ischemic Cores: A Secondary Analysis of the Optimizing Patient's Selection for Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke (SELECT) Study. *JAMA Neurol*. 2019; 76(10): 1147-1156.
158. Sarraj A., Mlynash M., Savitz S., Heit J., Lansberg M., Marks M. et al. Outcomes of Thrombectomy in Transferred Patients With Ischemic Stroke in the Late Window: A Subanalysis From the DEFUSE 3 Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76(6): 682-689.

- 159.Siegler J., Olsen A., Pulst-Korenberg J., Cristancho D., Rosenberg J., Raab L. et al. Multicenter Volumetric Assessment of Artifactual Hypoperfusion Patterns using Automated CT Perfusion Imaging. *J. Neuroimaging*. 2019; 29(5): 573-579.
- 160.Silverman A. *Cerebral Autoregulation-Based Blood Pressure Management In The Neuroscience Intensive Care Unit: Towards Individualizing Care In Ischemic Stroke And Subarachnoid Hemorrhage*. Yale Medicine Thesis Digital Library. 2020, 152 p.
- 161.Snelling B., Mccarthy D., Chen S., Sur S., Elwardany O., Sheinberg D. et al. Extended Window for Stroke Thrombectomy. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2019; 10(2): 294-300.
- 162.Spallazzi M., Dobisch L., Becke A., Berron D., Stucht D., Oeltze-Jafra S. et al. Hippocampal vascularization patterns: A high-resolution 7 Tesla time-of-flight magnetic resonance angiography study. *Neuroimage Clin.* 2019; 21: 101609.
- 163.Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chişinău: Şcoala de Menegement în Sănătate Publică, 2009. 186 p.
- 164.Spinei L., Stefăneţ S., Moraru C., Copcelea A., Boderscova L. *Noţiuni de bază de epidemiologie şi metode de cercetare*. Chişinău: Bons Offices, 2006. 224 p.
- 165.Sugiura Y., Yamagami H., Sakai N., Yoshimura S. Predictors of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26(4): 766-771.
- 166.Suh C., Jung S., Cho S., Kim D., Lee J., Woo D. et al. Perfusion CT for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2019; 29(8): 4077-4087.
- 167.Tan S., Wang D., Liu M., Zhang S., Wu B., Liu B. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J. Neurol.* 2014; 261(5): 905-912.
- 168.Tate W., Polding L., Kemp S., Mlynash M., Heit J., Marks M. et al. Thrombectomy Results in Reduced Hospital Stay, More Home-Time, and More Favorable Living Situations in DEFUSE 3. *Stroke*. 2019; 50(9): 2578-2581.
- 169.Torisson G., van Westen D., Stavenow L., Minthon L., Londos E. Medial temporal lobe atrophy is underreported and may have important clinical correlates in medical inpatients. *BMC Geriatr.* 2015; 15: 65.
- 170.Tsivgoulis G., Katsanos A., Schellinger P., Köhrmann M., Caso V., Palaiodimou L. et al. Advanced Neuroimaging in Stroke Patient Selection for Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2018; 49(12): 3067-3070.
- 171.Valentino F., Gentile L., Terruso V., Mastrilli S., Aridon P., Ragonese P. et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of posterior cerebral stroke: Posterior ischemic stroke and hemorrhagic transformation. *BMC Res. Notes*. 2017; 10(1): 592.
- 172.Vanicek J., Cimflova P., Bulik M., Jarkovsky J., Prelecova V., Szeder V. et al. Single-Centre Experience with Patients Selection for Mechanical Thrombectomy Based on Automated Computed Tomography Perfusion Analysis-A Comparison with Computed TomographyCT Perfusion Thrombectomy Trials. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28(4): 1085-1092.
- 173.Wang W., Li M., Chen Q., Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol. Neurobiol.* 2015; 52(3): 1572-1579.
- 174.Wardlaw J., Smith E., Biessels G., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet. Neurol.* 2013; 12(8): 822-838.

175. Whiteley W., Slot K., Fernandes P., Sandercock P., Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012; 43(11): 2904-2909.
176. Wintermark M, Lev M. FDA investigates the safety of brain perfusion CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(1): 2-3.
177. Wintermark M., Lev M. FDA investigates the safety of brain perfusion CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(1): 2-3.
178. Woodruff T., Thundyil J., Tang S., Sobey C., Taylor S., Arumugam T. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener*. 2011; 6(1): 11.
179. Wu B., Liu N., Wintermark M., Parsons M., Chen H., Lin L. et al. Optimal Delay Time of CT Perfusion for Predicting Cerebral Parenchymal Hematoma After Intra-Arterial tPA Treatment. *Front. Neurol*. 2018; 9: 680.
180. Xu S., Wang L., Zhao L. Clinical application value of brain CT perfusion imaging in the treatment of acute ischemic stroke thrombolytic therapy. *Exp. Ther. Med*. 2019; 17(5): 3971-3976.
181. Yang T., Sun Y., Mao L., Zhang M., Li Q., Zhang L. et al. Brain ischemic preconditioning protects against ischemic injury and preserves the blood-brain barrier via oxidative signaling and Nrf2 activation. *Redox. Biol*. 2018; 17: 323-337.
182. Yeo L., Paliwal P., Teoh H., Seet R., Chan B., Ting E. et al. Assessment of intracranial collaterals on CT angiography in anterior circulation acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(2): 289-294.
183. Yogendrakumar V., Al-Ajlan F., Najm M., Puig J., Calleja A., Sohn S. et al. Clot Burden Score and Early Ischemia Predict Intracranial Hemorrhage following Endovascular Therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019; 40(4): 655-660.
184. Yu J., Xu N., Zhao Y., Yu J. Clinical importance of the anterior choroidal artery: a review of the literature. *Int J Med Sci*. 2018; 15(4): 368-375.
185. Zamboni G., Griffanti L., Mazzucco S., Pendlebury S., Rothwell P. Age-dependent association of white matter abnormality with cognition after TIA or minor stroke. *Neurology*. 2019; 93(3): e272-e282.
186. Zhang J., Yang Y., Sun H., Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann. Transl. Med*. 2014; 2(8): 81.
187. Zhao J., Xiao H., Zhao W., Zhang X., Xiang Y., Yeet Z. et al. Remote Ischemic Postconditioning for Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2018; 131(8): 956-965.
188. Zhao W., Zhang J., Sadowsky M., Meng R., Ding Y., X J. et al. Remote ischaemic conditioning for preventing and treating ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 7: CD012503.
189. Zhu F., Labreuche J., Haussen D., Piotin M., Steglich-Arnholm H., Taschner C. et al. Hemorrhagic Transformation After Thrombectomy for Tandem Occlusions. *Stroke*. 2019; 50(2): 516-519.
190. Zijden T., Mondelaers A., Yperzeele L., Voormolen M., Parizel P. Current concepts in imaging and endovascular treatment of acute ischemic stroke: implications for the clinician. *Insights. Imaging*. 2019; 10: 64.

## ANEXE

Anexa 1.1. Certificate de drept de autor (AGEPI), Certificate de inovator, Acte de implementare, extras din ședința Catedrei de radiologie pentru aprobare metodelor propuse de autor

**Seria:** O  
**Numărul de înregistrare:** 7096  
**Data înregistrării:** 23.11.2021  
**Numărul cererii:** 1874  
**Denumirea obiectului:** „ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT. DETERMINAREA SPECTRULUI DE FACTORI IMAGISTICI SUSCEPTIBILI A TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ PENTRU PROGNOZAREA PRECOCE A TRANSFORMĂRII HEMORAGICE”  
**Autori:**  
Pleşcan Tatiana **IDNP:** 2001042047493  
Gavriliuc Mihail **IDNP:** 0960208010017  
Groppa Stanislav **IDNP:** 0962102893536  
Arion Marian **IDNP:** 0982908261193  
**Titularii drepturilor patrimoniale:**  
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN" **IDNO:** 1003600150602

### EXTRAS

din *Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedurilor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.S. *R. Pleșcan*  
**Sef Direcție Drept de Autor**





REPUBLICA MOLDOVA  
 Agenția de Stat pentru  
 Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
 DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
 DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 7098  
 DIN 10.12.2021

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: O  
 Numărul de înregistrare: 7098  
 Data înregistrării: 23.11.2021  
 Numărul cererii: 1876  
 Denumirea obiectului: „ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT. EVALUAREA PARAMETRILOR DE PERFUZIE CEREBRALĂ PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ MULTIMODALĂ”

**Autori:**  
 Pleșcan Tatiana IDNP: 2001042047493  
 Gavriluc Mihail IDNP: 0960208010017  
 Groppa Stanislav IDNP: 0962102893536  
 Arion Marian IDNP: 0982908261193

**Titularii drepturilor patrimoniale:**  
 Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794  
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN" IDNO: 1003600150602

**EXTRAS**  
 din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:

Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedurilor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.

Sef Directie Drept de Autor





Seria: O

Numărul de înregistrare: 7099

Data înregistrării: 23.11.2021

Numărul cererii: 1877

Denumirea obiectului: „ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ACUT. REZULTATELE CLINICE ȘI IMAGISTICE LA PACIENȚII CU STENOZĂ SEMNIFICATIVĂ A ARTEREI CAROTIDE INTERNE”

**Autori:**

Pleșcan Tatiana **IDNP:** 2001042047493

Gavriluc Mihail **IDNP:** 0960208010017

Groppa Stanislav **IDNP:** 0962102893536

Arion Marian **IDNP:** 0982908261193

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae

Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN" **IDNO:** 1003600150602

**EXTRAS**

*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedurilor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.S. R. Moldova

**Sef Directie Drept de Autor**





REPUBLICA MOLDOVA  
 Agenția de Stat pentru  
 Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
 DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
 DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 7100  
 DIN 10.12.2021

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: O

Numărul de înregistrare: 7100

Data înregistrării: 23.11.2021

Numărul cererii: 1878

Denumirea obiectului: „ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

ACUT. DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOZAREA PRECOCE PRIN IMAGISTICA REZONANȚĂ MAGNETICĂ SAU TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ. RAPORT RADIOLOGIC STANDARD”

Autori:

Pleșcan Tatiana IDNP: 2001042047493

Gavriliuc Mihail IDNP: 0960208010017

Groppa Stanislav IDNP: 0962102893536

Arion Marian IDNP: 0982908261193

Titularii drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae

Testemițanu" din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ INSTITUTUL DE NEUROLOGIE

ȘI NEUROCHIRURGIE "DIOMID GHERMAN" IDNO: 1003600150602

EXTRAS

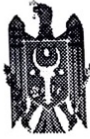
din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:

Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.

I.S. R. Pleșca

Sef Directie Drept de Autor





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE



**CERTIFICAT  
DE INOVATOR**

Nr 16/11.21/02

Se acordă lui:

**PLEȘCAN TATIANA**

Pentru inovația cu titlul:

***Produsul ariei suprafeței permeabile (Permeability Surface  
area product ), în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie  
Computerizată.***

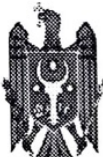
Inovația a fost înregistrată

pe data de 4 noiembrie 2021

Director general



Grigore ZAPUHLÎH



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

*CERTIFICAT  
DE INOVATOR*

Nr 16/11.21/04

Se acordă lui:

**PLEȘCAN TATIANA**

Pentru inovația cu titlul:

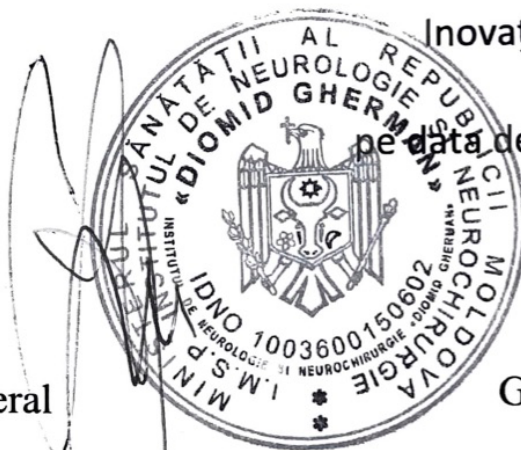
***Neuroperfuzie prin Tomografie Computerizată: Investigație  
imagistică dinamică a pacienților cu***

***Accident Cerebral Ischemic Acut.***

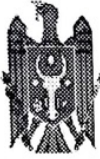
Inovația a fost înregistrată

pe data de „4” noiembrie 2021

Director general



Grigore ZAPUHLÎH



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

*CERTIFICAT  
DE INOVATOR*

Nr 16/11.21/01

Se acordă lui:

**PLEȘCAN TATIANA**

Pentru inovația cu titlul:

***Raport radiologic standard pentru descrierea Accidentului  
Vascular Cerebral ischemic in imagini Imagistica prin  
Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată.***

Inovația a fost înregistrată

pe data de 4 noiembrie 2021

Director general



Grigore ZAPUHLÎH



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE



*CERTIFICAT  
DE INOVATOR*

Nr 16/11.21/03

Se acordă lui:

**PLEȘCAN TATIANA**

Pentru inovația cu titlul:

***Scor whole brain. Analiza zonelor de vascularizarea  
arteriala cerebrala in investigatii radiologice sectionale.***

Inovația a fost înregistrată

pe data de "4" noiembrie 2021

Director general



**Ștefan ZAPUHLÎH**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI

IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

*CERTIFICAT  
DE INOVATOR*

Nr 16/11.21/05

Se acordă lui:

**PLEȘCAN TATIANA**

Pentru inovația cu titlul:

***Clasificarea Țesuturilor (Tissue Classification) – metoda absolut automată de postprocesare a datelor dinamice imagistice, în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată.***

Inovația a fost înregistrată

pe data de „4” noiembrie 2021

Director general



Grigore ZAPUHLÎH



Nr. 01-08/388 din 28.08.2019

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog IMSP INN  
mun. Chișinău, str. Koroленco nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de Neuroperfuzie prin Tomografie Computerizată în cadrul diagnosticului și selecției tacticii de tratament la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 23.08.2019.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN.
- Data implementării:** 28.08.2019.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Eficientizarea procesului de diagnostic și formarea strategiei de tratament prin alegerea tacticii individuale, în special pentru tratamentul specific prin tromboliza chimică sau trombectomie mecanică endovasculară intervențională. Aplicarea metodei Neuroperfuzie CT evidențiază datele dinamice fiziologice și anatomic exacte, oferă posibilitatea de a diferenția infarctul cerebral ischemic de la atac ischemic tranzitoriu sau patologii non-ischemice, evidențierea cantitativă și calitativă a volumului și localizării leziunii ischemice ireversibile (nucleul infarctului) și țesutului cerebral potențial viabil (penumbra ischemică). Metoda este adresată medicilor radiologi-imagiști și neurologilor.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă tehnica capabilă de a stabili diagnosticul din primele minute ale occluziei arterelor cerebrale și oferă informații suplimentare despre statutul hemodinamic al țesutului cerebral în focar ischemic.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director General



Grigore ZAPUHLIH



Nr. 01-08/387 din 28.08.2019

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog IMSP INN  
mun. Chișinău, str. Koroленco nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare:** Calcularea automată a permeabilității barierei hemato-encefalice prin aplicarea hărții **Produsul ariei suprafeței permeabile (Permeability Surface area product)** în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată pentru prognozarea fenomenului de transformarea hemoragică a infarctului ischemic în primele ore occluziei arteriale cerebrale.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 23.08.2019.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN.
- Data implementării:** 28.08.2019.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Achiziția datelor funcționale cerebrale despre patofiziologia barierei hemato-encefalice (BHE) în leziunea ischemică și țesutul cerebral în întregime, în special permeabilitatea barierei cu evidențierea pacienților cu risc înalt de transformarea hemoragică și edem cerebral malign, expansiunea masivă a infarctului și evoluția clinică nefavorabilă. **Produsul ariei suprafeței permeabile** poate fi calculat prin formarea imaginilor dinamice cu măsurarea extravazărei a substanței intravasculare (agent de contrast) în spațiul extravascular (interstital), oferind aprecierea individualizată a parametrilor fiziologice direct asociate de fiziopatologia de bază a transformării hemoragice (leziune vasculară indusă de ischemie și urmată de reperfuție) și posibilitatea aplicării tratamentului preventiv urgent pentru evitarea complicațiilor fatale. Metoda este adresată medicilor radiologi-imagiști și neurologilor.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă tehnica cu potențialul prognozării transformării hemoragice a ariei ischemice cerebrale și aprecierea riscului de edem cerebral malign, expansiunea masivă și evoluția clinică nefavorabilă.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director General



Grigore ZAPUHLIH



Nr. 01-08/386 din 28.08.2019

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog IMSP INN  
mun. Chișinău, str. Koroленco nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea protocolului radiologic **Clasificarea Țesuturilor (Tissue Classification)** – metoda absolut automată de postprocesare a datelor dinamice imagistice, în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată pentru diagnosticul, aprecierea severității leziunii și determinarea tacticii de tratament la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 23.08.2019.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN.
- Data implementării:** 28.08.2019.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Harta automată computerizată (Tissue Classification), creată de software-ul tomografic, evidențiază regiunile de penumbra și infarct ireversibil prin aplicarea pragurilor de flux cerebral sangvin relativ și volumul cerebral sangvin relativ, ce produce înțelegerea anatomiei patofiziologice individuale a pacienților în starea gravă cu accelerarea etapelor de diagnostic și alegerea individualizată a strategiei de tratament. Metoda automată Clasificarea Țesuturilor (Tissue Classification) cu precizie generală înaltă corelează importanța cu extinderea regiunii ischemice finale și stratificarea focarelor recuperabile (penumbra) și regiunii lezionate constant. Metoda este adresată medicilor radiologi-imagiști și neurologilor.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă tehnica automată, cu o capacitatea importantă de a stabili diagnosticul în condiții de urgență medicală.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director General



Grigore ZAPUHLIH



Nr. 01-08/408 din 18.10.2021

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă în perioadă de grație USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog, IMSP INN "Diomid Gherman", mun. Chișinău, str. Koroленco nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei „whole brain”, care oferă posibilitatea de a aprecia leziuni cerebrale vasculare nu numai într-un singur bazin de vascularizare dar include toată suprafața parenchimului cerebral infra- și supratentorial prin includerea tuturor bazinilor de vascularizare cerebrale: Artera Cerebrală Medie (10 zone ASPECTS clasic - Alberta Stroke Program Early CT score) + bazinul vertebro-bazilar (10 zone "posterior circulation ASPECTS" - pcASPECTS) include creierul infratentorial bilateral + bazinul Arterei Cerebrale Anterioare (1 zonă într-o emisferă).
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 4.1.2016.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN "Diomid Gherman"
- Data implementării:** 4.1.2016.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Scorul pentru creierul întreg „whole brain” acoperă regiunea amplă de vascularizare arterială cerebrală; 32 de zone în total bilateral, ce oferă informație exhaustivă despre volumul real de afectare a circulației sanguine. Aplicarea scorului oferă eficientizarea analizei investigațiilor radiologice, reproducibilității rezultatelor radiologice, monitorizării în dinamică a pacientului cu afeecțiunile vasculare cerebrale, în special cu accident vascular cerebral acut.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă scorul util, cu o capacitatea importantă de a simplifica evaluarea examenelor imagistice complexe, îmbunătățește comunicarea rapidă interdisciplinară (radiolog – neurolog – neurochirurg intervențional) în condiții de urgență medicală.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director General



Grigore ZAPUHLIH





Nr. 01-08/407 din 12-10-2021

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă în perioadă de grație USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog, IMSP INN "Diomid Gherman", mun. Chișinău, str. Korolenko nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare:** Raport radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în imagini Imagistica prin Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată. Raport este standatizat și simplificat pentru aplicare, necesita numai bifarea modificărilor patologice vizibile la momentul investigației, lista modificărilor posibile este exhaustivă. Este prevăzută posibilitatea de a adauga și alte modificările patologice crano-cerebrale, care pot co-exista la pacienți cu AVC. Sunt incluse scorurile necesare, conform recomandărilor ghidurilor internaționale de specialitate (de ex. ASPECTS și pcASPECTS, Fazekas scale, Global Cortical Atrophy scale). Sunt incluse toate metodele imagistice efective contemporane. Va fi completată numai metoda aplicată la pacient. La fel sunt incluse și criteriile imagistice pentru aplicarea tratamentului intervențional. Includerea schemei grafice, unde vor fi indicată de imagist localizarea anatomică a leziunilor cerebrale (zonele whole brain), simplifică comunicarea între medici specialiști și reduce timpul pentru luarea deciziilor despre tactică de tratament.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 4.1.2016.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN "Diomid Gherman"
- Data implementării:** 4.1.2016.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienți cu debut necunoscut, pacienți cu AVC la trezire)
- Rezultatele implementării metodei:** Aplicarea Raportului radiologic standard oferă eficientizarea analizei investigațiilor radiologice, reproductibilității rezultatelor radiologice, monitorizării în dinamică a pacientului cu afecțiunile vasculare cerebrale, în special cu accident vascular cerebral acut.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă un mecanism util, cu o capabilitate importantă de a simplifica evaluarea examenelor imagistice complexe, îmbunătățește comunicarea rapidă interdisciplinară (radiolog - neurolog - neurochirurg intervențional) în condiții de urgență medicală.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director General



Grigore ZAPUHLIH

Nr. 1000-24 din 13/10 2021

DIN RESPECT PENTRU VIAȚĂ  
CU DRAGOSTE PENTRU OAMENI

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog Spital International Medpark, mun. Chișinău, str. A.Doga 24

- Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei „whole brain”, care oferă posibilitate de a aprecia leziuni cerebrale vasculare nu numai într-un singur bazin de vascularizare dar include toată suprafața parenchimului cerebral infra- și supratentorial prin includerea tuturor bazinelor de vascularizare cerebrală: Artera Cerebrală Medie (10 zone ASPECTS clasic - Alberta Stroke Program Early CT score) + bazinul vertebro-bazilar (10 zone "posterior circulation ASPECTS" - pcASPECTS) include creierul infratentorial bilateral + bazinul Arterei Cerebrale Anterioare (1 zonă într-o emisferă).
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 4.1.2016.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN "Diomid Gherman"
- Data implementării:** 4.1.2016.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienți cu debut necunoscut, în special pacienți cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Scorul pentru creierul întreg „whole brain” acoperă regiunea amplă de vascularizare arterială cerebrală, 32 de zone în total bilateral, ce oferă informație exhaustivă despre volumul real de afectare a circulației sanguine. Aplicarea scorului oferă eficientizarea analizei investigațiilor radiologice, reproductibilității rezultatelor radiologice, monitorizării în dinamică a pacientului cu afecțiunile vasculare cerebrale, în special cu accident vascular cerebral acut.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă scorul util, cu o capabilitate importantă de a simplifica evaluarea examenelor imagistice complexe, îmbunătățește comunicarea rapidă interdisciplinară (radiolog - neurolog - neurochirurg intervențional) în condiții de urgență medicală.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director Medical



AURELIU BATRINAC  
CHIRURG CARDIOVASCULAR  
DOCTOR ÎN MEDICINA  
CONFERENȚIAL  
Seria CC Nr. 0082



ACT DE IMPLEMENTARE în proces didactic  
a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de neurologie nr.1, programul de doctorat 312.02 – Neuroștiințe (inclusiv psihofiziologie), medic imagist-radiolog IMSP INN, mun. Chișinău, str. Korolenko nr. 2

- Denumirea propunerii de implementare:** Prezentarea și actualizarea a metodelor contemporane radiologice de înaltă performanță de aprecierea imagistică dinamică funcțională a perfuziei cerebrale la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut prin prezentări și practica clinică în procesul didactic al educației medicale studenților și rezidenților la Catedra de neurologie nr. 1.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 23.08.2019.
- Unde a fost implementată:** Catedra de neurologie nr.1, USMF "Nicolae Testemițanu"
- Data implementării:** 1.09.2019.
- Rezultatele implementării:** Eficientizarea procesului didactic în medicină prin introducerea cursului de Neuroradiologie la Catedra de neurologie nr.1, USMF "Nicolae Testemițanu" cu studierea cerebrală ischemică acută precum și implicarea studenților și rezidenților în procesul de diagnosticare (Perfuzie prin Tomografie Computerizată). Studenții și rezidenții Catedrei vor cunoaște noțiunile radiologice de bază, terminologia specifică investigațiilor imagistice, vor înțelege clasificările radiologice contemporane și descrierile imagistice pentru întreg spectrul de metode radiologice, vor înțelege aspectele neuro-patologice tipice ale tehnicilor imagistice (Tomografie computerizată, Imagistica prin Rezonanță Magnetică, medicina nucleară) care sunt utilizate pentru analiza perfuziei cerebrale la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice acute.
- Eficacitatea implementării:** Familiarizarea studenților și rezidenților Catedrei de neurologie nr.1 cu metodele contemporane imagistice dinamice cerebrale la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice acute
- Este recomandată:** Studenților, rezidenților, cadrului didactic Catedrei de neurologie nr.1

Dr.hab.șt.med, Prof.univ.,  
Șef catedră Neurologie

Mihail GAVRILIU

Nr. 1001-24 din 13/10 2021

ACT DE IMPLEMENTARE

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

PLEȘCAN Tatiana

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog Spital International Medpark, mun. Chișinău, str. A.Doga 24

- Denumirea propunerii de implementare:** Raport radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în imagini Imagistica prin Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată. Raport este standatizat și simplificat pentru aplicare, necesita numai bifarea modificărilor patologice cerebrale vizibile la momentul investigației, lista modificărilor posibile este exhaustivă. Este prevăzută posibilitatea de a adauga și alte modificările patologice crano-cerebrale, care pot co-exista la pacienți cu AVC. Sunt incluse scorurile necesare, conform recomandărilor ghidurilor internaționale de specialitate (de ex. ASPECTS și pcASPECTS, Fazekas scale, Global Cortical Atrophy scale). Sunt incluse toate metodele imagistice efective contemporane. Va fi completată numai metoda aplicată la pacient. La fel sunt incluse și criteriile imagistice pentru aplicarea tratamentului intervențional. Includerea schemei grafice, unde vor fi indicată de imagist localizarea anatomică a leziunilor cerebrale (zonele whole brain), simplifică comunicarea între medici specialiști și reduce timpul pentru luarea deciziilor despre tactică de tratament.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 4.1.2016.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN "Diomid Gherman"
- Data implementării:** 4.1.2016.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienți cu debut necunoscut, pacienți cu AVC la trezire)
- Rezultatele implementării metodei:** Aplicarea Raportului radiologic standard oferă eficientizarea analizei investigațiilor radiologice, reproductibilității rezultatelor radiologice, monitorizării în dinamică a pacientului cu afecțiunile vasculare cerebrale, în special cu accident vascular cerebral acut.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă un mecanism util, cu o capabilitate importantă de a simplifica evaluarea examenelor imagistice complexe, îmbunătățește comunicarea rapidă interdisciplinară (radiolog - neurolog - neurochirurg intervențional) în condiții de urgență medicală.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director Medical



AURELIU BATRINAC  
CHIRURG CARDIOVASCULAR  
DOCTOR ÎN MEDICINA  
CONFERENȚIAL  
Seria CC Nr. 0082

**ACT DE IMPLEMENTARE**

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

**PLEȘCAN Tatiana**

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog Spital  
International Medpark, mun. Chișinău, str. A.Doga 24

- Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea protocolului radiologic *Clasificarea Tesuturilor (Tissue Classification)* – metoda absolut automată de postprocesare a datelor dinamice imagistice, în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată pentru diagnosticul, aprecierea gseverității leziunii și determinarea tacticii de tratament la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 23.08.2019.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN.
- Data implementării:** 28.08.2019.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Harta automată computerizată (*Tissue Classification*), creată de software-ul tomografului, evidențiază regiunile de penumbra și infarct ireversibil prin aplicarea pragurilor de flux cerebral sangvin relativ și volumul cerebral sangvin relativ, ce produce înțelegerea anatomice patofiziologice individuale a pacienților în starea gravă cu accelerarea etapelor de diagnostic și alegerea individualizată a strategiei de tratament. Metoda automată Clasificarea Tesuturilor (*Tissue Classification*) cu precizie generală înaltă corelează important cu extinderea regiunii ischemice finale și stratificarea focarelor recuperabile (penumbra) și regiuni lezionate constant. Metoda este adresată medicilor radiologi-imagiști și neurologilor.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă tehnica automată, cu o capacitatea importantă de a stabili diagnosticul în condiții de urgență medicală.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director Medical

  
AURELIU BATRINAC  
MEDIU DE ACCIDENT VASCULAR  
DOCTOR ÎN MEDICINA  
CONFERENȚIAR  
Sesiile C.C. Nr. 0063

Aureliu Batrinac

**ACT DE IMPLEMENTARE**

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

**PLEȘCAN Tatiana**

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog Spital  
International Medpark, mun. Chișinău, str. A.Doga 24

- Denumirea propunerii de implementare:** Calcularea automată a permeabilității barierei hemato-encefalice prin aplicarea hărții *Produsul ariei suprafeței permeabile (Permeability Surface area product)* în cadrul Neuroperfuziei prin Tomografie Computerizată pentru prognozarea fenomenului de transformare hemoragică a infarctului ischemic în primele ore occluziei arteriale cerebrale.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 4.01.2016.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN.
- Data implementării:** 6.01.2020.
- Numărul investigațiilor:** 10 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Achiziția datelor funcționale cerebrale despre patofiziologia barierei hemato-encefalice (BHE) în leziunea ischemică și țesutul cerebral în întregime, în special permeabilitatea barierei cu evidențierea pacienților cu risc înalt de transformare hemoragică și edem cerebral malign, expansiunea masivă a infarctului și evoluția clinică nefavorabilă. *Produsul ariei suprafeței permeabile* poate fi calculat prin formarea imaginilor dinamice cu măsurarea extravazărei a substanței intravasculare (agent de contrast) în spațiul extravascular (interstițial), oferind aprecierea individualizată a parametrilor fiziologici direct asociate de fiziopatologia de bază a transformării hemoragice (leziune vasculară indusă de ischemie și urmată de reperfuție) și posibilitatea aplicării tratamentului preventiv urgent pentru evitarea complicațiilor fatale. Metoda este adresată medicilor radiologi-imagiști și neurologilor.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă tehnică cu potențialul prognozării transformării hemoragice a ariei ischemice cerebrale și aprecierea riscului de edem cerebral malign, expansiunea masivă a infarctului și evoluția clinică nefavorabilă.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director Medical

  
AURELIU BATRINAC  
MEDIU DE ACCIDENT VASCULAR  
DOCTOR ÎN MEDICINA  
CONFERENȚIAR  
Sesiile C.C. Nr. 0063

Aureliu Batrinac

**ACT DE IMPLEMENTARE**

a rezultatelor cercetării științifice ale doctorandului

**PLEȘCAN Tatiana**

studentă-doctorandă USMF "Nicolae Testemițanu", medic imagist-radiolog Spital  
International Medpark, mun. Chișinău, str. A.Doga 24

- Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de Neuroperfuzie prin Tomografie Computerizată în cadrul diagnosticului și selecției tacticii de tratament la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut.
- De către cine și când a fost propusă:** Pleșcan Tatiana, 23.08.2019.
- Unde a fost implementată:** IMSP INN.
- Data implementării:** 28.08.2019.
- Numărul investigațiilor:** 100 pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut (0-24 ore de la debutul simptomelor sau pacienții cu debut necunoscut, în special pacienții cu AVC "wake-up")
- Rezultatele implementării metodei:** Eficacitatea procesului de diagnostic și formarea strategiei de tratament prin alegerea tacticii individuale, în special pentru tratamentul specific prin tromboliza chimică sau trombextractie mecanică endovasculară intervențională. Aplicarea metodei Neuroperfuzie CT evidențiază datele dinamice fiziologice și anatomice exacte, oferă posibilitatea de a diferenția infarctul cerebral ischemic de la atac ischemic tranzitoriu sau patologii non-ischemice, evidențierea cantitativă și calitativă a volumului și localizării leziunii ischemice ireversibile (nucleul infarctului) și țesutului cerebral potențial viabil (penumbra ischemică). Metoda este adresată medicilor radiologi-imagiști și neurologilor.
- Eficacitatea implementării:** Reprezintă tehnică capabilă de a stabili diagnosticul din primele minute ale occluziei arterelor cerebrale și oferă informații suplimentare despre statutul hemodinamic al țesutului cerebral în focar ischemic.
- Este recomandată:** Pacienților cu accident vascular cerebral ischemic acut.

Director Medical

  
AURELIU BATRINAC  
MEDIU DE ACCIDENT VASCULAR  
DOCTOR ÎN MEDICINA  
CONFERENȚIAR  
Sesiile C.C. Nr. 0063



Extras din Procesul-verbal nr. 9 din 04.11.2021  
al ședinței Catedrei de Radiologie și Imagistică a IP Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**La ședință au fost prezenți:**

1. Codreanu Ion, d.h.ș.m., conf. univ. – președintele comisiei
2. Malîga Oxana, doctor în științe medicale, conferențiar universitar – secretar al comisiei
3. Zagnat Vasile, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
4. Nalivaico Nicolai, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
5. Ambroci Viorica, asistent universitar
6. Cealan Andrei, asistent universitar
7. Cepoida Irina, asistent universitar.
8. Cobîleanu Lina, asistent universitar
9. Cocarcea Victor, asistent universitar
10. Gavrilasenco Igor, asistent universitar
11. Guvir Diana, asistent universitar
12. Harea Marina, asistent universitar
13. Moșin Veaceslav, asistent universitar
14. Nepotu Marina, asistent universitar
15. Purcel Vasile, asistent universitar
16. Sănduța Carolina, asistent universitar
17. Seu Victoria, asistent universitar

**Ordinea de zi:**

1. Prezentarea tezei de doctor în științe medicale "Diagnosticul și prognozarea precoce a evoluției accidentului vascular cerebral ischemic acut", a dnei Dr. Pleșcan Tatiana, programul de doctorat 312.02 Neuroștiințe.
2. Aprobarea metodei "*Scor whole brain*" pentru analiza zonelor de vascularizare arterială cerebrală în investigații radiologice secționale și a "*Raportului radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în Imagistica prin Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată*" propuse în cadrul acestei teze de doctorat.

**S-a audiat:**

Raportul studentei-doctorande Pleșcan Tatiana la tema "Diagnosticul și prognozarea precoce a evoluției accidentului vascular cerebral ischemic acut" cu descrierea detaliată a "*Scorului whole brain*" pentru analiza zonelor de vascularizare arterială cerebrală în investigații radiologice secționale și a "*Raportului radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în Imagistica prin Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată*".

Au fost prezentate de asemenea referințe detaliate și recomandări pozitive ale următorilor specialiști în domeniu:

- Marga Simion, d.ș.m., conferențiar universitar, catedra de Radiologie și imagistică;
- Arion Marian, d.ș.m., șef secție Radiologie, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman";
- Zapuhlyh Grigore, d.h.ș.m., profesor universitar, Director general, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman".



S-a decis:

1. A aproba metoda "*Scor whole brain*" pentru analiza zonelor de vascularizare arterială cerebrală în investigații radiologice secționale și "*Raportul radiologic standard pentru descrierea Accidentului Vascular Cerebral ischemic în Imagistica prin Rezonanță Magnetică sau Tomografie Computerizată*" propuse în cadrul acestei teze de doctorat.

S-a votat unanim

Președintele ședinței, Codreanu Ion  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Secretarul ședinței, Oxana Maliga  
dr. șt. med., conf. univ.

04.11.2021

## Anexa 2. Scala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) [68, 148]

Instrucțiuni generale:

- Scala trebuie efectuată în ordinea listată
- Scorurile trebuie acordate după examinarea fiecărui segment
- Nu trebuie să reveniți și nici să modificați scorurile
- Scorurile trebuie să reflecte ceea ce pacientul „poate” să facă și nu ceea ce „crede” medicul că pacientul poate efectua
- Clinicianul trebuie să înregistreze răspunsurile imediat și să examineze rapid pacientul
- Cu excepția situațiilor când este prevăzut în mod expres, pacientul nu trebuie „antrenat” (de exemplu să nu i se ceară în mod repetat să facă un efort special pentru a efectua anumite comenzi)
- Chiar dacă există diferențe între modul în care v-ați obișnuit să examinați și modul în care se utilizează scala, aceasta trebuie administrată conform instrucțiunilor.

Scala se va evalua:

- La internare
- În caz de agravare clinică în timpul trombolizei
- La două ore de la inițierea trombolizei
- La 24 de ore de la tromboliză
- La 7 zile de la tromboliză.

Aprecierea scorului NIHSS: 0 puncte – examen neurologic normal și status mental intact, 14 puncte – ictus cu tablou clinic ușor și moderat exprimat, 15-20 de puncte – ictus sever, 42 puncte – scorul maximal, stare extrem de gravă [68].

		Scor
<p><b>1. Nivel de conștientă</b></p> <p>1.a Medicul trebuie să aleagă un răspuns chiar dacă examinarea este împiedicată de prezența unei sonde de intubație orotraheală, necunoașterea limbii, traumatisme ale regiunii orotraheale.</p> <p>Un scor de „3” este acordat doar dacă pacientul nu execută nici o mișcare, cu excepția reflexelor de postură, ca răspuns la stimuli nociceptivi.</p>	<p>0. <b>Alert</b>, răspunde prompt</p> <p>1. <b>Stare de vigilență alterată, dar se virilizează la stimuli minimi;</b> execută ordine, răspunde la întrebări</p> <p>2. <b>Stare de vigilență alterată;</b> necesită stimulare repetată pentru a colabora, sau este obnubilat și necesită stimulare energetică sau dureroasă pentru a efectua mișcări (non-stereotipe)</p> <p>3. <b>Răspunde doar prin reflexe motorii sau autonome, sau este total neresponsiv, flasc și areflexiv</b></p>	
<p>1. b Pacientul este întrebat „luna curentă” și ce vârstă are.</p> <p>Răspunsurile trebuie să fie corecte; nu există punctaj parțial pentru răspunsuri aproximative. Pacienții afazici și cei stuporoși care nu înțeleg întrebările vor fi cotați cu „2”.</p> <p>Pacienții cu traumatisme orotraheale sau intubați, cei care nu vorbesc limba, au dizartrie severă din alte cauze sau au o altă motivație în afară de afazie primesc „1”.</p> <p>Este important ca doar răspunsul inițial să fie cotați; medicul nu trebuie să „ajute” pacientul oferind „indicii” verbale sau non-verbale.</p>	<p>0. <b>Ambele</b> răspunsuri sunt corecte</p> <p>1. <b>Un</b> răspuns corect</p> <p>2. <b>Niciun</b> răspuns corect</p>	

<p>1.c. Pacientul este rugat să închidă și să deschidă ochii și să închidă și să deschidă mâna non-paretică.</p> <p>Ordinul poate fi înlocuit, dacă mâinile nu pot fi folosite. Punctajul este acordat integral dacă intenția de a efectua mișcarea este clară, chiar dacă mișcarea nu poate fi dusă până la capăt datorită slăbiciunii.</p> <p>Dacă pacientul nu execută comanda, ordinul trebuie demonstrat prin pantomimă, iar scorul acordat în funcție de numărul ordinelor pe care le imită. Dacă pacientul are un impediment fizic (traumatism, amputație) se vor alege alte ordine simple.</p> <p>Se va nota doar prima încercare.</p>	<p><b>0. Execută corect ambele ordine</b></p> <p><b>1. Execută corect un singur ordin</b></p> <p><b>2. Nu execută corect niciun ordin</b></p>	
<p><b>2. Oculomotricitate</b></p> <p>Vor fi examinate doar mișcările pe orizontală ale globilor oculari. Mișcările voluntare sau reflexe (oculocefalogire) ale globilor oculari vor fi punctate, dar nu se va efectua testul caloric.</p> <p>Dacă pacientul are o deviere forțată a globilor oculari, care poate fi depășită prin mișcarea voluntară sau reflexă a ochilor, scorul va fi „1”.</p> <p>Dacă pacientul are o pareză de nervi cranieni (III, IV, VI) scorul va fi „1”.</p> <p>Oculomotricitatea poate fi testată la toți pacienții afazici.</p> <p>Dacă pacientul are un traumatism, bandaje, cecitate pre-existentă, sau o altă tulburare de câmp vizual sau acuitate vizuală, se vor testa mișcările reflexe, sau alte manevre la alegerea examinatorului.</p> <p>Stabilind contactul vizual cu pacientul și mișcându-se de o parte și de alta a pacientului examinatorul poate identifica o pareză parțială de oculomotori.</p>	<p><b>0. Normal</b></p> <p><b>1. Paralizie parțială:</b> oculomotricitate anormală la unul sau ambii ochi, dar devierea forțată nu este prezentă</p> <p><b>2. Deviere forțată a globilor oculari sau paralizie completă a privirii</b> ce nu poate fi depășită prin mișcările oculogire</p>	
<p><b>3. Câmp vizual</b></p> <p>Câmpul vizual se testează fie prin clipitul la amenințare, fie solicitând pacientului să spună câte degete vede în diferite cadrane ale câmpului vizual.</p> <p>Pacienții pot fi încurajați, iar dacă se uită în direcția mișcării degetelor scorul poate fi considerat normal.</p> <p>Dacă există cecitate anterioară sau enucleare se va cota ochiul restant.</p> <p>Cotați 1 doar dacă există o asimetrie clară, incluzând quadranopsia.</p> <p>Dacă pacientul are cecitate de orice cauză scorul este 3.</p> <p>Stimularea simultană bilaterală se examinează în acest moment; dacă are inatenție vizuală se cotează cu 1 și scorul este utilizat pentru pct. 11.</p>	<p><b>0. Fără afectarea câmpului vizual</b></p> <p><b>1. Hemianopsie parțială</b></p> <p><b>2. Hemianopsie completă</b></p> <p><b>3. Hemianopsie bilaterală</b> (inclusiv cecitatea corticală)</p>	
<p><b>4. Paralizie facială</b></p> <p>Cereți pacientului (puteți folosi pantomima pentru a-l încuraja) să ridice sprâncenele, să arate dinții.</p>	<p><b>0. Fără pareză;</b> mișcări normale, simetrice</p> <p><b>1. Pareză minoră</b> (șanț nazolabial șters, asimetrie când zâmbește)</p>	

<p>Se cotează simetria feței la stimulare nociceptivă la pacienții mai puțin responsivi sau afazici. Dacă există traumatisme faciale, bandaje, sau alte bariere, acestea ar trebui îndepărtate în măsura în care este posibil.</p>	<p>2. <b>Paralizie parțială</b> (paralizie completă sau cvasi-completă a ½ inferioare a feței) 3. <b>Paralizie completă</b>, uni- sau bilaterală (atât ½ inferioară cât și ½ superioară a feței)</p>	
<p><b>5. Motilitatea membrului superior</b></p> <p>Membrele superioare se examinează pe rând, începând cu membrul non-paretic. Se va acorda un scor pentru fiecare membru. Membrul superior se plasează în poziție corespunzătoare: 90° dacă pacientul este în poziție șezândă și 45° în poziție culcat. Se va cota „coborârea” membrului superior dacă membrul cade la &lt;10 sec. Pacientul afazic este încurajat folosind vocea și pantomima, dar nu stimularea nociceptivă. Doar în cazul în care membrul superior este amputat, sau există anchiloza umărului examinatorul va cota UN și va menționa clar în fișa pacientului motivul.</p>	<p>0. <b>Normal:</b> pacientul menține poziția la 90° sau 45° timp de 10 sec 1. <b>Membrul superior coboară;</b> menține poziția la 90° sau 45° dar coboară înainte de 10 sec fără a lovi patul 2. <b>Efort antigravitațional posibil;</b> membrul superior nu poate ajunge la 90° (sau 45°), dar se ridică parțial 3. <b>Mișcare antigravitațională imposibilă;</b> membrul superior cade 4. <b>Fără mișcări posibile UN</b> - Amputație sau anchiloză (explicați)</p>	<p>Stânga</p> <p>Dreapta</p>
<p><b>6. Motilitatea membrului inferior</b></p> <p>Membrele inferioare se examinează pe rând, începând cu membrul non-paretic. Se va acorda un scor separat pentru fiecare membru. Membrul inferior se plasează în poziție corespunzătoare (la 30°), totdeauna în poziție culcat. Se va cota „coborârea” membrului inferior dacă membrul cade la &lt;5 sec. Pacientul afazic este încurajat folosind vocea și pantomima, dar nu stimularea nociceptivă. Doar în cazul în care membrul inferior este amputat, sau există anchiloza șoldului examinatorul va cota UN și va menționa clar în fișa pacientului motivul.</p>	<p>0. <b>Normal:</b> pacientul menține poziția la 30° timp de 5 sec 1. <b>Membrul inferior coboară:</b> membrul menține poziția la 30° dar coboară înainte de 5 sec fără a lovi patul/alt suport 2. <b>Efort antigravitațional posibil;</b> membrul inferior nu poate ajunge la 30°, dar se ridică parțial 3. <b>Mișcare antigravitațională imposibilă;</b> membrul inferior cade 4. <b>Fără mișcări posibile UN</b> - Amputație sau anchiloză (explicați)</p>	<p>Stânga</p> <p>Dreapta</p>
<p><b>7. Ataxia membrelor</b></p> <p>Acest punct urmărește identificarea unei leziuni cerebeloase. Pacientul stă cu ochii deschiși; în cazul unui defect de câmp vizual aveți grijă să vă poziționați în câmpul vizual intact. Testul indice-nas-indice și călcâi-genunchi se vor testa de ambele părți și ataxia se va cota numai dacă este net evidentă, disproporționat față de deficitul motor. Ataxia este absentă la pacientul care nu înțelege sau care este paralizat. Doar în caz de amputație sau anchiloză se va cota UN, cu notarea motivației.</p>	<p>0. <b>Absentă</b> 1. <b>Prezentă la un singur membru</b> 2. <b>Prezentă la doua membre</b> UN - Amputație sau anchiloză (explicați)</p>	

<p>În caz de cecitate se va testa ataxia punând pacientul să ducă degetul pe nas pornind din poziția cu brațul extins în lateral.</p>		
<p><b>8. Sensibilitatea</b></p> <p>La testarea prin înțepătură simte sau grimasează, sau retrage membrele la stimulare nociceptivă în cazul pacienților afazici sau obnubiți.</p> <p>Doar afectarea sensibilității determinată de AVC acut este cotelată și examinatorul trebuie să examineze cât mai multe regiuni [față, trunchi, braț (nu mână), membrul inferior] pentru a depista o hemihipoestezie.</p> <p>Un scor de „2” se va acorda doar dacă se poate demonstra clar afectarea severă; pacienții afazici vor primi probabil „0” sau „1”.</p> <p>Pacienții cu AVC de trunchi și pierdere bilaterală a sensibilității vor primi „2”.</p> <p>Pacienții tetraplegici, neresponsivi vor primi „2”.</p> <p>Pacienții în comă (scor la=3) vor fi cotați automat cu „2” la acest item.</p>	<p>0. <b>Normal</b>; fără afectare senzitivă</p> <p>1. <b>Afectare senzitivă ușoară până la moderată</b>; pacientul simte înțepăturile mai puțin precis sau are hemihipoestezie dureroasă, dar percepe atingerea</p> <p>2. <b>Afectare senzitivă severă sau totală</b>; pacientul nu percepe atingerea la nivelul feței, membrului superior sau inferior</p>	
<p><b>9. Limbajul</b></p> <p>Informații importante despre capacitatea de comunicare au fost deja obținute din secțiunile anterioare. Pentru această secțiune, pacientul este rugat să descrie ceea ce se întâmplă în figură, să numească obiectele și să citească propozițiile din materialele arătate de examinator.</p> <p>Înțelegerea este cotelată în funcție de aceste răspunsuri, dar și în funcție de toate comenzile anterioare în cadrul examenului neurologic general.</p> <p>Dacă pierderea vederii interferă cu examinarea, rugați pacientul să identifice obiectele plasate în mâna sa, să vorbească și să repete după examinator; pacientul intubat (de protecție) ar trebui rugat să scrie în măsura în care este posibil.</p> <p>Un pacient în comă (item 1 a= 3) va fi cotelat cu „3”.</p> <p>Examinatorul va alege un scor pentru pacientul stuporos sau obnubilat, dar cotația de 3 trebuie alocată doar dacă nu pronunță niciun cuvânt și nu execută ordine simple.</p>	<p>0. <b>Fără afazie</b>, normal</p> <p>1. <b>Afazie ușoară până la moderată</b>; diminuarea fluenței verbale și a înțelegerii limbajului fără limitarea semnificativă a ideilor exprimate sau a formei de exprimare. Reducerea expresivității și/sau a comprehensiei limbajului face conversația despre materialele furnizate dificilă însă examinatorul poate identifica figura sau obiectele după răspunsul pacientului</p> <p>2. <b>Afazie severă</b>. Comunicarea este foarte fragmentată, necesită întrebări repetate, sau examinatorul trebuie să ghicească răspunsul. Schimbul de informații este foarte limitat, examinatorul „duce greul” conversației. Examinatorul nu poate identifica figura sau obiectele din materialele furnizate după răspunsul pacientului</p> <p>3. <b>Afazie globală</b>; nu pronunță niciun cuvânt, nu înțelege nimic</p>	
<p><b>10. Dizartrie</b></p> <p>Dacă pacientul este considerat normal, dizartria se cotează rugând pacientul să citească sau să repete cuvintele din lista atașată.</p> <p>Dacă pacientul are afazie severă, se va aprecia claritatea articulării cuvintelor din vorbirea spontană. Doar dacă pacientul este intubat sau are o altă barieră fizică care îl împiedică să vorbească se va cota UN, notându-se explicit în fișă motivația.</p> <p>Nu spuneți pacientului ce anume testata (de exemplu: acum vreau să văd dacă puteți vorbi clar).</p>	<p>0. <b>Normal</b>, fără dizartrie</p> <p>1. <b>Dizartrie ușoară până la moderată</b>, pacientul nu pronunță clar unele cuvinte; în cel mai rău caz, poate fi înțeles cu anumită dificultate</p> <p>2. <b>Dizartrie severă</b>; pacientul vorbește neinteligibil, disproporționat față de o posibilă disfazie, sau este mut, anartric</p> <p>3. <b>Intubație sau altă barieră fizică</b> (explicați)</p>	
<p><b>11. Inatenție tactilă</b></p>	<p>0. <b>Normal</b></p>	



Extincție și inatenție (anterior neglijență spațială). Prin testele anterioare pot fi adunate suficiente informații pentru identificarea inatenției.

Dacă pacientul are o afectare vizuală severă care împiedică testarea bilaterală simultană, iar stimularea cutanată este normală, scorul este normal.

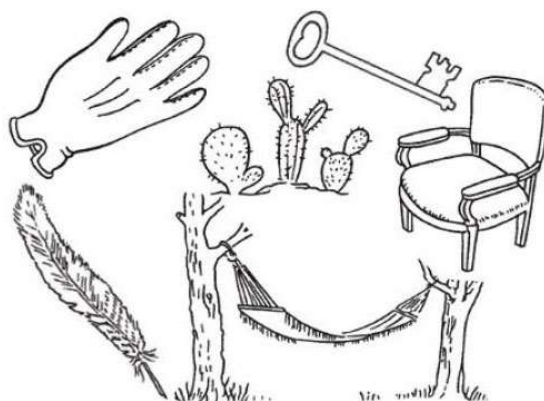
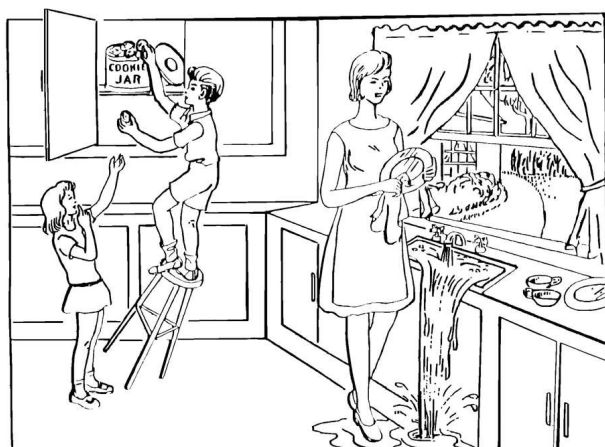
Dacă pacientul este afazic, dar pare să sesizeze atingerea bilateral, scorul este normal.

Prezența neglijenței vizuo-spațiale sau a anosognoziei pot fi de asemenea o dovadă de prezență a inatenției.

Deoarece scorul se acorda doar în cazul prezenței inatenției, acest scor nu este niciodată netestabil (UN).

1. **Inatenție sau extincție vizuală, auditivă, tactilă, spațială sau personală**, la stimularea bilaterală prin una dintre modalitățile senzoriale respective

2. **Hemi-inatenție sau extincție severă** pentru mai multe modalități senzoriale; nu își recunoaște propria mână sau se orientează doar către o parte a spațiului



**MAMA  
TIP – TOP  
JUMI – JUMA  
MUȚUMESC  
GHEORGHE  
FOTBALIST**

**Știi tu cum  
Căzut la pământ  
Am venit acasă de la muncă  
Lângă masa din sufragerie  
L-au auzit aseară la radio**

**Anexa 3. Scala Rankin modificată (mRS – modified Rankin Scale) [42, 68]**

SCOR	DESCRIERE
0	<b>Fără simptome</b>
1	<b>Fără dizabilitate semnificativă în pofida unor simptome</b> Simptomele nu interferă cu activitatea zilnică, obișnuită a pacientului
2	<b>Dizabilitate ușoară</b> Incapabil să efectueze toate activitățile anterioare, dar poate să se îngrijească singur, fără ajutor
3	<b>Dizabilitate moderată</b> Simptomele restrâng în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă (însă poate să meargă fără ajutor)
4	<b>Dizabilitate moderat-severă</b> Incapabil să aibă o viață independentă (nu poate să meargă fără ajutor, nu poate să se ocupe singur de necesitățile personale), dar nu necesită îngrijire permanentă
5	<b>Dizabilitate severă</b> Imobilizat la pat, incontinent, necesitând îngrijire permanentă zi și noapte
6	<b>Decedat</b>

**Anexa 4. Scala TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) pentru evaluarea revascularizării și perfuziei cerebrale după tromboliză**

Grad 0:	<b>Lipsa perfuziei.</b> Nu se constată flux anterograd dincolo de locul ocluziei arteriale.
Grad 1:	<b>Perfuzie minimă.</b> Substanța de contrast trece de locul ocluziei, dar nu opacifiază întreg arborele arterial distal de obstrucție pe toată durata secvenței angiografice.
Grad 2:	<b>Perfuzie parțială.</b> Substanța de contrast trece de locul ocluziei arteriale și opacifiază arborele arterial distal de locul ocluziei. Totuși, rata penetrării substanței de contrast în vasele localizate distal de ocluzia arterială și/sau rata de clearance a substanței de contrast din arborele arterial distal este mai redusă față de rata de pătrundere și/sau față de rata de clearance din arii cerebrale similare care nu sunt perfuzate de artera obstruată (exemplu: artera cerebrală corespunzătoare controlaterală sau arborele arterial proximal de locul ocluziei arteriale).
	Grad 2a: Se vizualizează o umplere parțială a teritoriului vascular (<2/3).
	Grad 2b: Se vizualizează umplerea completă a teritoriului vascular, dar această umplere se produce mai lent în comparație cu rata de umplere normală.
Grad 3:	<b>Perfuzie completă.</b> Fluxul anterograd în arborele arterial distal de locul ocluziei apare la fel de prompt ca fluxul existent proximal de ocluzia arterială și rata de clearance a materialului de contrast din arborele arterial implicat este la fel de rapidă ca rata de clearance dintr-un teritoriu arterial neafectat ce provine din aceeași arteră sau din teritoriul arterial deservit de artera cerebrală corespunzătoare controlaterală.

## Anexa 5. Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score

*Scorul ASPECTS* este determinat utilizând două secțiuni axiale standardizate, una la nivelul talamusului și ganglionilor bazali și alta la nivel supraganglionar, ce include corona radiata și centrul semioval. Pe aceste două secțiuni, teritoriului ACM sunt alocate 10 puncte. Structurilor subcorticale sunt alocate 3 puncte (nucleul caudat, nucleul lentiform și capsula internă), iar cortexului în bazinul ACM sunt alocate 7 puncte (cortexul insular, ramurile M1, M2, M3, M4, M5 și M6 ale ACM). Pentru fiecare regiune în care se constată o modificare ischemică precoce se scade un punct. Orice modificare ischemică la nivel ganglionar sau inferior de acest nivel a fost atribuită secțiunii ganglionare, iar cele situate superior au fost atribuite secțiunii supraganglionare [13, 133].

Scorurile ASPECTS variază de la 0 la 10. Scorul ASPECTS de 10 puncte indică o scanare TC cerebrală normală, iar scorul ASPECTS egal cu 0 semnifică afectare ischemică în toate teritoriile (anterioare sau posterioare) pe o parte (dreapta sau stânga) [13, 68, 133]. Scorul ASPECTS >7 este asociat cu prognostic și rezultat funcțional favorabil, iar scorul ASPECTS ≤7 este asociat cu prognostic și rezultat funcțional nefavorabil (figura A5.1, A5.2) [65].

Scorul ASPECTS alocă circulației posterioare 10 puncte. Două puncte sunt scăzute pentru modificări ischemice precoce la TCNC sau hipoatenuare la ATC în orice parte a mezencefalului sau puntea lui Varolio și câte 1 punct pentru modificări ischemice precoce la TCNC sau hipoatenuare pe ATC în talamusul stâng sau drept, cerebel sau teritoriul ACP [65].

Suprafața cerebrală afectată a fost apreciată vizual: 10 zone din regiunea ASPECTS anterior (ACM – bazinul arterei cerebrale medii) sau posterior (VB – bazinul vertebro-bazilar) sunt considerate egale cu 100% (100) din bazinul arterial, fiecare zonă ASPECTS = 10% (10). Dacă este afectată o zonă întreagă ASPECTS, este considerat că 10% din bazinul vascularizării este afectat, comparativ cu leziunea constituită în investigația de control: zone adevărat- și fals-negative/pozitive. Dacă o regiune este afectată parțial, procentul afectării tuturor zonelor dintr-un bazin de afectare sunt sumate. De exemplu: M1=0, M2=0, M3=0, I=5, C=10, L=5, IC=3, M4=3, M5=10, M6=0, înseamnă că este afectată o treime de capsula internă (IC=3) și zona M4, o jumătate de insulă (I=5) și nucleul lenticular (L=5), total nucleul caudat (C=10) și zona M5 (M=10), nu sunt afectate zonele M1, M2, M3 și M6, suprafața sumară de afectare a bazinului ACM este =0+0+0+5+10+5+3+3+10+0 = 36 de zone (36%) din 100%. Autoarea a elaborat metoda de calculare a zonelor (figura A5.3).

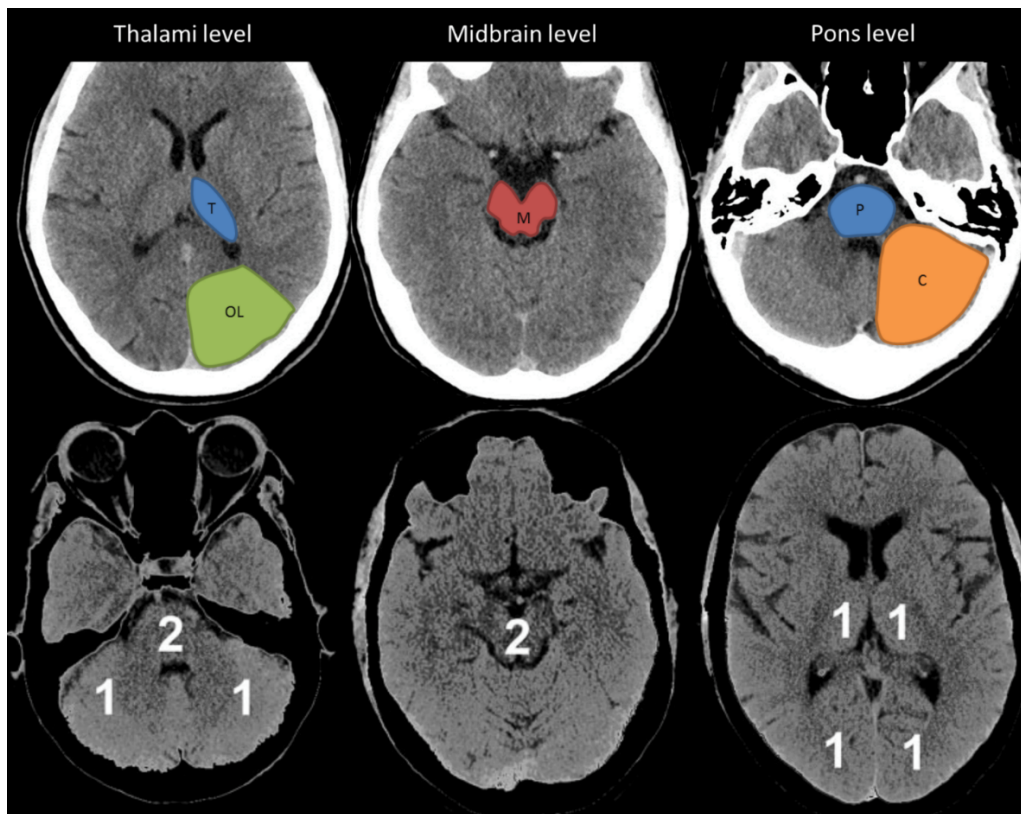


Figura A5.1. ASPECTS circulația posterioară

Notă. Rândul de sus: T - talamus, OL - lobul occipital, M - mezencefal, P - puntea, C - emisferele cerebelare. Disponibil la: <https://radiopaedia.org/cases/posterior-circulation-acute-stroke-prognosis-early-ct-score-pc-aspects-illustration?lang=us>. Rândul de jos: ASPECTS în circulația posterioară.

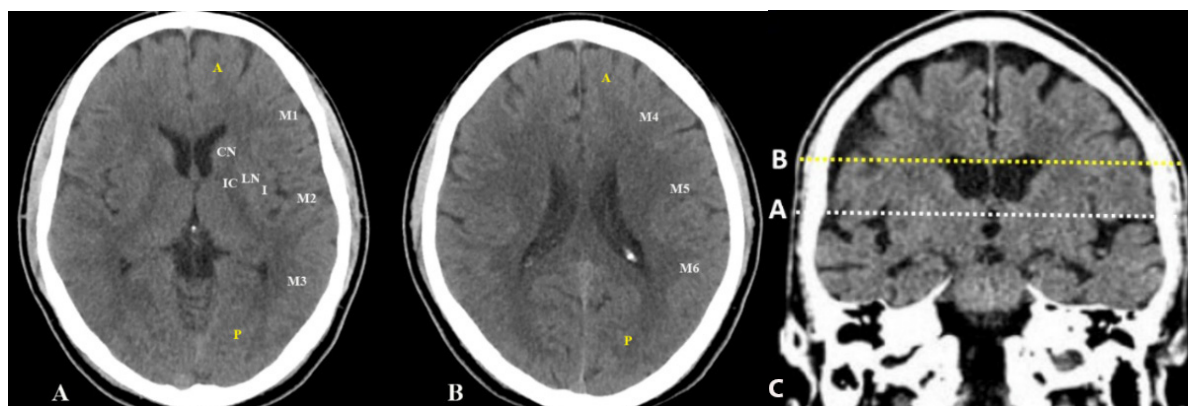


Figura A5.2. ASPECTS în teritoriul arterei cerebrale medii

Notă. A – tomografie computerizată non-contrast, secțiune axială la nivelul talamusului și ganglionilor bazali (nivel ganglionar) care include 4 teritorii profunde (I – cortex insular, CN – nucleul caudat, LN – nucleul lenticular, IC – capsula internă) și 3 teritorii corticale (M1, M2, M3); B – tomografie computerizată non-contrast, secțiune axială la nivelul supraganglionar care include 3 teritorii a arterei cerebrale medii corticale (M4, M5, M6); C – secțiune coronală unde se înregistrează nivelul ganglionar și supraganglionar. Disponibil la: <https://radiopaedia.org/cases/middle-cerebral-artery-territory-in-aspects-study-1>.



## **Anexa 6. Acord informat: Formular de informare a participantului în studiul și Formular de acceptare**

### ACORDUL INFORMAT (Formular de informare)

Data: 1.04.2016

Versiunea: 1

#### **1. Titlul studiului**

Diagnosticul și prognozarea precoce a evoluției accidentului vascular cerebral ischemic acut.  
*Versiunea protocolului de cercetare N1, data protocolului de cercetare – 01.04.2016*

#### **2. Invitarea**

Ați fost invitat(ă) să participați la un studiu de cercetare pentru identificarea testelor efective pentru diagnosticul rapid și prognozarea evoluției precoce a accidentului vascular cerebral ischemic acut (AVCIA) pentru alegerea corectă ulterioară a tacticii de tratament.

#### **3. Scopul studiului / Care este scopul studiului ?**

Scopul principal al acestui studiu este de a determina metodele efective și rapide, care pot stabili diagnosticul de accident vascular cerebral ischemic acut (ictus ischemic), pot prognoza evoluția acestei patologii (localizarea și volumul leziunii cerebrale constituite) și apariția complicațiilor cerebrale caracteristice (transformarea hemoragică peteșială a focarului ischemic, transformarea ischemiei în hematom parenchimos, edem cerebral malign), dezvoltare dereglărilor neurologice funcționale. Formarea și creșterea regiunii de infarct cerebral ischemic reprezintă un proces dinamic care se dezvoltă în perioada până la 24 de ore, complicațiile prin transformare hemoragică sau edem cerebral malign apar în majoritatea cazurilor la a 4-7-lea zi. În același timp tratamentul specific al AVCIA este efectiv numai fiind aplicat în primele ore ale ischemiei (fereastra terapeutică). Din aceste considerente, identificarea manifestărilor precoce ale AVCIA, care pot prognoza ce se va întâmpla în țesutul cerebral peste câteva zile, vom avea posibilitatea de a alege corect și individual tactica de tratament, dar și să prevenim complicațiile posibile. Tipul metodelor studiate: parametri epidemiologici generali (vârsta, sex, patologiiile concomitente, factori de risc), neurologice (scala „National Institute of Health Stroke Scale” NIHSS, „modified Rankin Scale” mRS), imagistice (computer tomografie non-contrast (CT) - scorul „*alberta stroke program early computed tomography score*”, leucoaraoza, neuroperfuzie prin computer tomografie PCT).

#### **3. Motivele alegerii/ De ce am fost ales ?**

Pentru studiu de cercetare sunt selectați pacienți adulți internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie RM cu suspiciune de AVCIA.

#### **4. Obligatorietatea participării/ Trebuie neapărat să particip ?**

Participarea dumneavoastră la acest studiu este în întregime voluntară și vă puteți întrerupe participarea în orice moment, fără explicații și fără ca aceasta să vă afecteze îngrijirea medicală viitoare. Înainte de a face acest lucru, vă rugăm să preîntâmpinați medicul dumneavoastră de studiu. Datele dumneavoastră personale colectate vor fi codificate și anonimizate.

#### **5. Desfășurarea studiului / Ce se va întâmpla cu mine dacă particip?**

*Metoda de cercetare folosită* - studiul prospectiv controlat randomizat, pentru testarea diferitor metode (neurologice, imagistice, de laborator) de diagnostic urgent și planificare a evoluției accidentului vascular cerebral ischemic acut.

*Perioada alocată întregului studiu* -4 ani (2016-2020).

*Durata implicării pacientului în studiu* – pe parcursul internării în staționar.

*Studiul implică recoltarea datelor despre parametri: epidemiologici generali (vârsta, sex, patologii concomitente, factori de risc), neurologici (scala „National Institute of Health Stroke Scale” NIHSS, „modified Rankin Scale” mRS), imagistici (computer tomografie non-contrast (CT) - scorul „alberta stroke program early computed tomography score”, leucoaraoza, neuroperfuzie prin computer tomografie PCT), de laborator (protrombina, fibrinogen, glucoza serică, colesterolul, markerii biochimici, ionograma).*

*Colectarea datelor va fi efectuată cu ajutorul unor chestionare specializate (unice, create pentru studiul), codificate și anonimizate. Datele vor fi ulterior înregistrate și stocate în sistemul informațional spitalicesc conform codului de prezentare, care este unic pentru fiecare pacient. Rezultatele testelor studiate și de control vor fi extrase din sistemul informațional spitalicesc într-un alt chestionar anonim (elaborat specific pentru studiu), sub un alt cod numeric, decât codul numeric personal și codul de prezentare spitalicesc de un anchetator independent - doctorandul. Conexiunea dintre informație și cercetător va fi securizată prin anonimizarea informației.*

#### **6. Cheltuieli și recompense/ Voi suporta cheltuieli ca rezultat al participării la studiu?**

Studiul nu necesită cheltuieli suplimentare din partea participantului la cercetare.

#### **7. Obligațiile pacientului/ Ce trebuie să fac?**

Să ne oferiți datele ample și veritabile despre istoricul de dezvoltare a AVCIA, patologii concomitente, factorii de risc și alte date medicale importante pentru apariția AVCIA.

#### **8. Alternativele de diagnostic și tratament/ Ce alternative de diagnostic și tratament există?**

Se planifică utilizarea echipamentului de diagnostic prin tomografie computerizată (TC), care generează radiații ionizante. Această metodă se consideră standardul de aur în diagnosticul accidentului vascular cerebral ischemic acut. În pofida faptului că există metoda de investigație prin rezonanța magnetică mai sensibilă, mai specifică și fără radiații ionizante, cea din urma are o serie de dezavantaje pentru pacienți: scanare prelungită (10-20 minute non-contrast, 30-45 minute cu administrarea agentului de contrast), ceea ce reduce fereastra terapeutică pentru aplicarea tratamentului specific prin tromboliză, comparativ cu TC (2 sec non-contrast, 40 sec perfuzie TC (PTC) cu contrast); majoritatea pacienților fiind internați în stare gravă, cu dereglări de conștiință, nu poate fi primită informația despre contraindicațiile pentru imagistica prin rezonanță magnetică (prezența dispozitivelor metalice în corp, non-compatibilitatea cu echipamentul), dar și nu poate fi efectuată o investigație calitativă (artefacte de mișcare).

#### **9. Dezavantajele și riscurile participării / Care dezavantaje și riscuri ale participării sunt posibile?**

Riscurile pentru pacient pot fi asociate numai cu investigația imagistică PCT – perfuzie prin tomografie computerizată, care presupune doza de radiații ionizante pentru pacient și injectarea rapidă intravenoasă (bolus) a agentului de contrast iodat non-ionic. Investigația este contraindicată femeilor gravide, copiilor, pacienților cu tireotxicoza, reacții alergice la contrast iodat în antecedente.

Există următoarele riscuri la supraexpunere la radiații ionizante: pe termen scurt – eritem cutanat local (înroșirea pielii) în regiunea capului, epilare temporară (cădere locală a părului); pe termen lung – dezvoltarea cancerului. Riscurile de introducere a agentului de contrast – reacții alergice imediate și tardive.

Echipamentul instituției noastre nu a arătat nici un caz de supraexpunere din momentul instalării (anul 2009). Agentul de contrast iodat non-ionic, utilizat în instituția noastră, nu a arătat nici un caz de reacție alergică evidentă (din 2010).

Monitorizarea efectelor adverse se efectuează de personalul medical calificat din secția de neuroradiologie și din secțiile de staționar. În eventualitatea situațiilor de risc ce pot apărea, va fi asigurat ajutorul medical necesar. Informațiile despre orice reacție adversă suspectă trebuie raportată medicului curant.

Pentru minimalizarea riscurilor sunt implementate anumite proceduri: utilizarea formei standardizate, care este obligatorie pentru semnare, care include capitolele: 1) de informare despre metodă și radiații ionizante; 2) chestionar despre graviditate/alăptare prezentă/posibilă și despre contraindicații posibile pentru administrarea agentului de contrast; 3) consimțământ semnat de pacient/reprezentant legal. Forma standardizată cu consimțământ pentru investigație se semnează de fiecare pacient care efectuează TC, indiferent de includerea în studiul științific. Este contraindicată investigația cu radiații ionizante la copiii, femei însărcinate, femei de vârstă fertilă cu posibilă graviditate (trebuie efectuat test la sarcina). Pentru minimalizarea posibilă a radiațiilor ionizante, generate de echipament, sunt revizuite și modificate protocoalele pentru TC non-contrast și PTC în limitele aprobate în alte țări occidentale (inclusiv și cerințele FDA pentru perfuzie prin tomografie computerizată) și corespunzătoare legislației în vigoare din Republica Moldova, reglementate de ANRANR (Agenția Națională de Reglementare a Activităților Nucleare și Radiologice).

#### **10. Compensații în caz de prejudiciu**

În caz de apariția reacțiilor adverse sus-numite instituția IMSP INN va asigura ajutorul medical calitativ necesar.

#### **11. Beneficiile participării / Care sunt posibilele beneficii ale participării?**

Vom efectua pentru participanți o gamă largă de teste multilaterale (neurologice clinice, imagistice, de laborator) pentru stabilirea precisă, corectă și rapidă a diagnosticului de AVCIA, diferențierea de alte stări patologice, pentru prognozarea evoluției focarului ischemic, complicațiilor posibile, ceea ce va contribui la alegerea corectă a tacticii individuale de tratament. Vor fi analizați parametri epidemiologici generali (vârsta, sex, patologiiile concomitente, factori de risc), neurologici (scala „*national institutes of health stroke scale*” NIHSS, „*modified rankin scale*” mRS), imagistici (computer tomografie non-contrast (CT) - scorul „*alberta stroke program early computed tomography score*”, leucoaraiosa, neuroperfuzie prin computer tomografie PCT), de laborator (protrombina, fibrinogen, glucoza din ser sangvin, colesterolina, markeri biochimici, ionograma). Cercetarea, per ansamblu, va aduce beneficii științifice în direcția înțelegerii mai aprofundate a fazei acute și mecanismelor patofiziologice ale AVCIA și va aduce beneficiu grupului de pacienți viitori cu patologia dată.

#### **12. Apariția unor noi informații relevante/ Ce se întâmplă dacă apar noi informații relevante?**

Informațiile noi relevante pentru participantul la cercetare vor fi împărtășite acestuia.

#### **13. Confidențialitatea/ Participarea mea la acest studiu va fi confidențială?**

Participarea dumneavoastră la acest studiu va fi confidențială. Datele, primite de la dumneavoastră, la fiecare fază a cercetării vor fi înregistrate și stocate în sistemul informațional spitalicesc sub cod de prezentare, care este unic pentru fiecare pacient. Rezultatele testelor studiate și de control vor fi extrase din sistemul informațional spitalicesc în chestionare anonime (elaborate specific pentru studiu) sub un alt cod numeric, decât codul numeric personal și codul de prezentare spitalicesc de un anchetator independent. Conexiunea dintre informație și individ va fi înlăturată prin anonimizarea informației. Datele pacienților incluși în studiul, extrase din sistemul informațional spitalicesc al INN, vor fi anonimizate și deschise pentru analiză în timpul studiului numai pentru persoanele din echipa de cercetare. Accesul la sistemul informațional spitalicesc este reglementat de administrația INN. Datele personale, sub formă de chestionare anonimizate codificate, vor fi păstrate 5 ani după finalizarea studiului pentru posibilitatea de verificare a autenticității materialului primar al studiului.



#### **14. Terminarea studiului/ Ce se întâmplă la sfârșitul cercetării?**

Rezultatele cercetării vor fi publicate în revistele naționale și internaționale, prezentate la conferințe și congrese pe specialitate. Rezultatele cercetării în publicații, prezentări sau postere vor fi prezentate în format de cifre absolute, procente, alți indicatori statistici sumari pentru întregul lot studiat, fără posibilitate de identificare personală a subiecților. Imaginile investigațiilor imagistice (CT, PCT, imagistica prin rezonanță magnetică) vor fi anonimizate pe stația de lucru a echipamentului (*CT/MRI work station*) cu utilizarea funcției „*anonymous maker*”, din care rezultă imaginile fără adnotații. Participanților va fi oferită informația despre datele de contact ale cercetătorilor și, după finisarea studiului, la dorința participanților, ei pot primi rezultatele studiului.

#### **15. Organizarea și finanțarea studiului/ Cine organizează și finanțează studiul?**

Cercetarea nu este sponsorizată.

#### **16. Aprobarea studiului/ Cine a aprobat studiul?**

*Aici se indică numele comitetului de etică care a aprobat studiul.*

#### **17. Contacte:**

*Datele de contact ale persoanei care este abilitată de a informa participanții cu privire la datele viitoare ale studiului, de a consulta participanții în cazul apariției unor probleme, plângeri:*

*Pleșcan Tatiana - Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, str. Korolenco 2, 2028, or. Chișinău, Republica Moldova, laborator științific „Boli cerebro-vasculare și neuroreabilitare”. Telefon \_\_\_\_\_*

*Participanții au dreptul de a adresa întrebări și reclama probleme.*

Participantul va avea în posesie o copie a formularului de informare.

**Acord informat  
(formular de acceptare)**

1. Titlul studiului:  
Diagnosticul și prognozarea precoce a evoluției a accidentului vascular cerebral ischemic acut.
2. Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului:  
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, str. Korolenco 2, 2028, or. Chișinău, Republica Moldova, laborator științific „Boli cerebro-vasculare și neuroreabilitare”
3. Numele/Prenumele participantului la studiu: \_\_\_\_\_
4. Data de naștere a participantului la studiu: \_\_\_\_\_
5. *Când e cazul*: Numele/Prenumele reprezentantului legal (martorul) al participantului la studiu:  
\_\_\_\_\_
6. Declarație:

Eu subsemnatul, (numele), confirm că:

- am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia)
- știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
- știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară
- înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.
- accept trimiterea în alte țări a datelor studiului
- accept utilizarea datelor studiului și în alte proiecte de cercetare consecutive
- accept de a fi contactat pentru alte studii similare

ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIUL *Diagnosticul și prognozarea precoce a accidentului vascular cerebral ischemic acut.*

\_\_\_\_\_  
Numele participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

\_\_\_\_\_  
Semnătura participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

\_\_\_\_\_  
Data:

\_\_\_\_\_  
*Când e cazul*: Tipul relației dintre reprezentantul legal și participantul la cercetare

\_\_\_\_\_  
Persoana care a obținut acordul informat

## **Anexa 7. Protocolul de scanare a perfuziei cerebrale prin tomografie computerizată și de postprocesare a datelor achiziționate**

Perfuzia cerebrală prin tomografie computerizată a fost realizată în secția Radiologie și Imagistică Medicală a IMSP INN din Republica Moldova la tomograful cu scanare elicoidală cu detector de 64 rânduri – VCT select (*General Electric Healthcare, USA*, anul producerii și instalării - 2009) prin metoda de scanare dinamică în mod de cinema (Cine Mode) cu administrarea agentului de contrast, după scanarea nativă axială non-contrast și excluderea AVC hemoragic [47].

Parametrii de scanare (conform recomandărilor producătorului General Electric Healthcare pentru VCT Select 64 rânduri) [47]: timpul de rotație a tubului – 1,0 secundă, cu lungimea completă a rotației 360°, datele obținute cu grosimea secțiunii de 5 mm, lungimea regiunii acoperite de scanare dinamică – 40 mm, interval de suprapunere – 0,0 mm, timpul total de scanare – 40 secunde, detector activ – central (20 mm), înclinarea Gentiului – paralel cu linia orbito-meatală, câmpul mic de vizualizare (25 cm), tensiunea curentului razelor X=80 kV, intensitatea curentului – constantă 100 mA fără modularea dozei, numărul total de imagini primare obținute – 792. Procesul de scanare era declanșat simultan cu inițierea injectării automatizate (Power Injector Nemoto cu 2 instalații de seringi) a unei cantități de 50 ml de substanța de contrast iodată neionic Visipaque (iodixanol) în concentrație de 320 mg/ml de iod prin vena antecubitală la un debit de 5-6 ml/s, urmată de administrarea a 40 ml de soluție fiziologică cu viteza de 5-6 ml/s [47].

Tehnologia TC multidetector a permis achiziția a 8 secțiuni consecutive de grosimea a câte 5 mm pentru fiecare locație. Prima secțiune a fost localizată la nivelul poligonului arterial Willis, ventriculului III, urmată de minimum 3 secțiuni la nivelul nucleelor bazali, poziționată mai sus de orbite pentru protecția cristalinei oculare cu desfășurarea achiziției datelor în direcția caudo-craniană [47].

**Postprocesarea datelor achiziționate** a fost efectuată după transferarea imaginilor surse pe stația de lucru Advantage Workstation 4.7 (General Electric, Milwaukee, USA) cu ajutorul TC Perfusion 4D – un pachet de software performant dedicat analizei imaginilor dinamice prin protocolul specific evaluării AVC – Brain Stroke. Aplicația TC Perfusion Brain Stroke efectua automatizat înregistrarea setului de date al perfuziei, detecta artera și vena de intrare, după ce urma ajustarea înclinației liniei medii cerebrale în 3 direcții pentru reflectarea automatizată a zonelor de interes. Obținerea automatizată a imaginilor PTC a permis interpretarea rapidă și obiectivă a datelor fiziologice. Corectitudinea selectării automatizate a arterei (segment arterial M1 al ACM controlaterale emisferei afectate) și a venei (sinus venos dural transvers sau sinus venos confluens) au fost verificate de neuroradiolog și modificate sau ajustate la necesitate [47, 96, 159].

În studiu au fost incluși pacienții adulți (limita inferioară de vârstă – 18 ani, limita superioară de vârstă nu este specificată) cu suspiciune de AVCIA, internați consecutiv în IMSP INN „Diomid

Gherman” cu PTC de bună calitate efectuată în 24 de ore de la debutul simptomelor. PTC a fost considerat de bună calitate dacă curba de intrare arterială a recoborât la linia de bază până la finisarea achiziției imaginii, dacă creșterea curbei de tranzit venos a avut loc după creșterea curbei de tranzit arterial, dacă nu au existat artefacte majore de mișcare și au fost disponibile pentru analiză cel puțin 2 secțiuni de calitate bună [19, 159].

Datele primare TC achiziționate de sistemul de scanare au fost prelucrate de aplicația *CT Perfusion 4D* pe baza algoritmului de deconvoluție. Netezirea inteligentă a fost aplicată setului de date pentru a reduce zgomotul spațial, în timp ce detaliile anatomice și funcționale sunt păstrate în setul de date al perfuziei înainte de calcularea hărților funcționale [47].

Algoritmul *CT Perfusion* a efectuat caracterizarea și cuantificarea variațiilor intensității imaginii din seturile de imagini TC și a fost folosit pentru calcularea valorilor absolute și relative ale hărților multicolore funcționale [47]. Valorile absolute ale parametrilor PTC sunt valori ale unei anumite regiuni cerebrale, iar valorile relative – sunt valori ale unei regiuni a creierului împărțită la valorile regiunii normale controlaterale ale creierului. În contextul AVCIA, parametrii relativi ai PTC sunt valori măsurate în emisfera patologică exprimate ca procent din valorile măsurate în emisfera normală controlaterală. Regiunea de interes a fost selectată de programul perfuzional automat pentru penumbra și nucleul ischemic, după aceasta conturul regiunii calculate de program a fost reflectat în emisfera sănătoasă controlaterală printr-o linie mediană centrală (funcția „*mirror ROP*”). Apoi sectorul din emisfera sănătoasă a fost stabilit ca referință (funcția „*set as reference*”) și valorile absolute considerate = 100%, după ce programul calculează valorile relative pentru nucleul, penumbra, întreaga emisfera afectată [101].

PTC arată tipul, vârsta și extinderea procesului ischemic în AVC. Interpretarea parametrilor PTC și evaluarea nucleului de infarct versus penumbra ischemică se bazează pe valori relative cu folosirea ca referință a emisferei controlaterale. În imagistica de PTC se obțin o serie de imagini ale teritoriilor ACM după administrarea intravenoasă a substanței de contrast, iar modificările de atenuare (priza de contrast) a parenchimului cerebral se măsoară în timp.

Nucleul de infarct și penumbra au fost calculați automatizat de aplicația *CT Perfusion 4D* pe baza algoritmului de deconvoluție și softul *RAPID*, folosind combinația celor mai exacte valori prag  $T_{max}$  și CBF, raportate în literatura de specialitate. Volumul zonei de hipoperfuzie corespundea valorii  $T_{max} > 6$  secunde, iar volumul nucleului de infarct – valorii  $CBF < 30\%$ . Volumul penumbrei a fost calculat prin scăderea volumului nucleului de infarct din volumul leziunii de perfuzie, iar raportul de discrepanță a fost calculat prin împărțirea volumului leziunii de perfuzie la volumul nucleului de infarct [5, 12, 84, 159].

Din imaginile angiografiei timp-invariabile derivate din PTC au fost calculați următorii parametri: 1) locul și lungimea ocluziei arteriale în AVCIA, 2) gradul de dezvoltare a colateralelor și 3) viteza de contrastare a colateralelor.

Pacienții au fost clasificați ca având ocluzia vaselor mari (ACI, ACM-M1 și AB) și ocluzia vaselor medii (ACM-M2, ACM-M3, ACA și ACP) [12]. Pentru a cuantifica caracteristicile trombului, la PTC am studiat localizarea trombului, permeabilitatea trombului, scorul pentru severitatea trombului și gradul fluxului rezidual.

### **Anexa 8. Scorul pentru severitatea trombului (*clot burden score Puetz*)**

Scorul pentru severitatea trombului reprezintă un sistem de scoruri pentru a defini întinderea trombului în circulația anterioară proximală. Cuantificarea extinderii trombului intracranian cu ajutorul scorului pentru severitatea trombului prezice rezultatul funcțional, dimensiunea infarctului final și riscul de hematom parenchimatic acut.

Se atribuie un scor de la 0 până la 10. Scorul 10 este normal cu opacifierea de contrast, fără a implica un tromb, scorul mai mic implică o severitate mai mare a trombului, iar scorul 0 indică ocluzia tuturor arterelor majore ale circulației anterioare. Se scad câte 2 puncte pentru absența opacifierii de contrast în secțiunea transversală completă a oricărei părți a ACI supraclinoide, segmentului proximal și segmentului distal ale ramurii M1 a ACM. Se scade câte 1 punct pentru absența opacifierii de contrast în secțiunea transversală completă a oricărei părți a ACI infraclinoide, ramurilor M2 ale ACM și segmentului A1 a ACA [2, 65, 183].

Scorul pentru severitatea trombului  $\leq 5$  este asociat cu rezultate slabe și scorul pentru severitatea trombului  $>5$  este asociat cu rezultate bune [65].

### **Anexa 9. Calitatea și localizarea fluxului colateral (scala Miteff)**

Calitatea și localizarea fluxului colateral a fost efectuată pe imagini neprelucrate ale PTC prin majorarea grosimii secțiunii până la 10-15 mm, obținând astfel pseudo-Angio. Colateralele au fost determinate conform unui sistem de gradare TC (scala Miteff), care a variat de la 1 până la 3:

1. Colaterale de grad maximal – ramurile ACM distal de ocluzie sunt reconstituite cu contrast.
2. Colaterale de grad moderat – unele ramuri ale ACM în fisura Sylviană sunt reconstituite cu contrast.
3. Colaterale de grad minimal – doar ramurile superficiale distale ale ACM sunt reconstituite cu contrast [115, 130, 182].

## Anexa 10. Scala Fazekas

Substanța albă profundă (hipodensități) în cadrul leziunilor vasculare cerebrale cronice a fost evaluată la tomografia computerizată non-contrast, efectuată la internare în faza acută a AVCIA:

- grad 0: lipsa sau o singură leziune punctiformă
- grad 1: leziuni punctiforme multiple
- grad 2: începutul confluenței leziunilor
- grad 3: leziuni confluențe extinse (figura A10.1) [154].

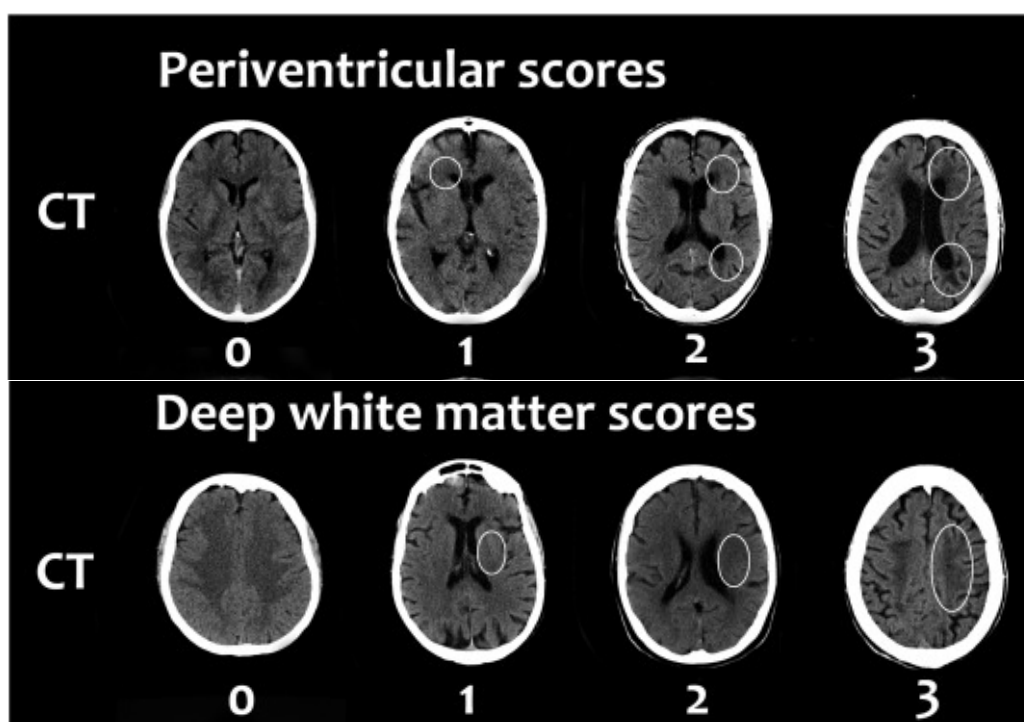


Figura A10.1. Evaluarea hipodensităților substanței albe la tomografia computerizată a pacienților cu accident vascular cerebral folosind scorul Fazekas [154].

**LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE**  
**la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale cu tema**  
**„Diagnosticul și prognozarea precoce a evoluției accidentului vascular cerebral ischemic**  
**acut”, realizată în cadrul Catedrei de neurologie nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și**  
**Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a dnei Pleșcan Tatiana**

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale\***

1. Costru-Tasnic E., **Pleșcan T.**, Manole E., Gavriliuc M., Odainic O. Computed tomography permeability to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2017; 24(Suppl. 1): 706. Online ISSN: 1468-1331 (IF: 3.988).
2. **Плешкан Т.** Церебральное ишемическое кондиционирование – возможный механизм благополучной реабилитации при ишемическом инсульте. *J Physic Rehabil Sports Med*. 2021; 3 (30 October 2021) (<https://doi.org/10.5281/zenodo.5553008>).

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Pleșcan T.**, Gavriliuc M., Arion M. Computerized tomography angiography contrast extravasation („spot sign”) in primary acute intracerebral hemorrhage (caz clinic). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014; (4): 348-353. ISSN 1857-0011.
4. **Pleșcan T.**, Arion M. Maladiile cerebrale diagnosticate la angiografia prin tomografie computerizată. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; (4): 137-142. ISSN 1857-0011.
5. **Pleșcan T.**, Costru-Tasnic E., Gavriliuc M., Arion M., Dacin I. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke – prediction and evaluation with different computed tomography modalities. *Curierul Medical*. 2015; (4): 63-73. ISSN 1857-0666.
6. Costru-Tașnic E., **Pleșcan T.**, Gavriliuc M., Manole E., Odainic O. Complicația prin transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic: factori predictivi clinici, imagistici și de laborator. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; (2): 50-59. ISSN 1857-0011.
7. **Pleșcan T.**, Costru-Tasnic E., Gavriliuc M. Clinical application of perfusion computed tomography in the early diagnosis of acute ischemic stroke and hemorrhagic transformation prediction. *Curierul Medical*. 2015; (5): 24-32. ISSN 1857-0666.
8. **Pleșcan T.** Mecanismele moleculare de neuroprotecție endogenă prin preconditionare ischemică la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (2): 278-282. ISSN 1857-0011.
9. **Pleșcan T.**, Costru-Tașnic E., Gavriliuc M., Gavriliuc P., Odainic O. Reperfuția sectorului masiv al nucleului infarctului cerebral ischemic acut emisferial cu utilizarea tratamentului trombolitic în fereastra terapeutică, confirmată prin perfuzie CT

(tomografie computerizată). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (2): 278-282. ISSN 1857-0011.

10. Costru-Tașnic E., **Pleșcan T.**, Manole E., Gavriiliuc M., Olesea O. Corelații clinico-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; (5): 63-68. ISSN 1857-0011.

✓ **articole în reviste de categoria C**

11. **Pleșcan T.**, Costru-Tașnic E., Gavriiliuc P., Manole E., Gavriiliuc M., Arion M. Predicția transformării hemoragice a infarctului cerebral prin perfuzie CT. The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation. *The Moldovan Medical Journal*. 2018; 61: 92. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online).

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice:**

✓  **internaționale desfășurate peste hotare**

12. Costru-Tasnic E., **Pleșcan T.**, Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O. Computed tomography permeability to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *3rd Congress of the European Academy of Neurology, Amsterdam, The Netherlands, June 2017*. POD289.

•  **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

✓  **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

13. **Pleșcan T.**, Costru-Tașnic E., Gavriiliuc P. Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score ASPECTS. *7th International medical congress for students and young doctors MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018.
14. Costru-Tașnic E., Gavriiliuc P., **Pleșcan T.**, Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. *7th International medical congress for students and young doctors MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018.

✓  **naționale**

15. **Pleșcan T.** Metodele imagistice performante în diagnosticul accidentului vascular cerebral acut. *Conferința anuală a XV a Medicilor Imagiști din Republica Moldova „Aniversarea 120 ani de la descoperirea razelor X”*. Chișinău, 6 noiembrie 2015. <http://www.smirm.md/>
16. **Pleșcan T.** Actualități în diagnosticul imagistic al accidentului vascular ischemic acut în fereastra terapeutică. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”, secția nr 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei”*. Chișinău, 20 octombrie 2016.
17. Costru-Tașnic E., **Pleșcan T.**, Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O. Corelații clinico-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală. *Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova*. Chișinău, 2-5 octombrie 2017.



18. **Pleșcan T.** Permeabilitatea barierei hemato-encefalice la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic acut. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”, secția nr 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei”*. Chișinău, 19 octombrie 2017.
19. **Pleșcan T., Arion M.** Planificarea virtuala 3D a intervenției neurochirurgicale – CT neuronavigare. *Conferința Științifică a medicilor radioimağiști din Republica Moldova „Tehnici Imagistice Contemporane și Radiologia Intervențională”*. Chișinău, 10 noiembrie 2017.
20. **Pleșcan Tatiana.** Manifestările imagistice ale accidentului vascular cerebral. *Conferința „Accidentul vascular cerebral. Tratamentul etapizat neurologic și neurochirurgical”*. Chișinău, 28 februarie 2018.
21. **Pleșcan T.** Not Time is brain, but Penumbra is brain. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”, secția nr 8 „Probleme actuale ale neurologiei și neurochirurgiei”*. Chișinău, 15-19 octombrie 2018.

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

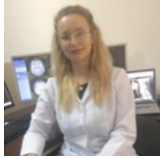
Subsemnata, Pleșcan Tatiana, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

**Pleșcan Tatiana**

---

24.03.2022

## CV-ul AUTORULUI

<b>Numele de familie și prenumele:</b>	 Pleșcan Tatiana
<b>Data și locul nașterii:</b>	29.08.1984, MD
<b>Cetățenia</b>	Republica Moldova, România
<b>Studii:</b>	<p>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova  <b>15.12.2015-15.12.2019</b>          Studii postuniversitare prin doctoratură, forma de învățământ - cu frecvență. Specialitatea 312.02 Neuroștiințe</p> <p>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova  <b>2008-2011</b>          Studii postuniversitare prin rezidențiat în imagistica medicală          Diploma de licență în imagistica medicală</p> <p>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova  <b>2002-2008</b>          Calificarea Medic, profilul „Medicină”, specialitatea medicină generală. Diplomă de studii superioare</p> <p>Liceu „Titu Maiorescu”, Chișinău, Republica Moldova  <b>1990-2002. Licență de Bacalaureat</b></p>
<b>Stagii:</b>	<p>The TMC Academy, Barcelona (<b>European CME</b>)          - <b>2019 (6 CME)</b> Imagistica in „Demența I”, „Demența II”          - <b>2020 (11 CME)</b> Breast Imaging FELLOWSHIP</p> <p>Proscan Education, Statele Unite ale Americii (<b>CME AMA PRA Category 1</b>)          - <b>8.5.2019 (3 CME)</b> „MRI Mastery Series: Sella”          -<b>15.4.2019 (10 CME)</b> „MRI Online: Brain (Tumors/Masses)”          -<b>15.4.2019 (3 CME)</b> „MRI Mastery Series: Neurovascular”          -<b>13.4.2019 (4.25 CME)</b> „MRI Mastery Series: Spine”          -<b>13.4.2019 (4,25 CME)</b> „Spine: Rare and interesting cases”          -<b>30.3.2019 (2.75 CME)</b> „MRI Mastery Series: Neurodegenerative Disease, Movement Disorders”          -<b>26.3.2019 (12.5 CME)</b> „MRI Online: Spine, Case review”          -<b>24.1.2019 (2 CME)</b> „Musculoskeletal Course: MRI Online”</p> <p>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova          - <b>2018 (3 luni, 468 ore)</b> Specializare pentru competență în activitate „Radiologia pediatrică”          -<b>15.12.2015-15.12.2016</b> Programul de pregătire bazat pe studii avansate studentului doctorand. Etica și legislația în cercetare, Metode epidemiologice de cercetare, Biostatistica, Medicina bazată pe dovezi, Bunele Practici Clinice, Tehnologii informaționale</p>

<p>aplicate în cercetarea biomedicală</p> <p><b>-02-17.03.2015</b> Perfecționarea tematică „Radioprotecția”</p> <p><b>-13-18.02.2012 (50 ore).</b> Curs intensiv „Diagnosticul imagistic prin TC a ficatului și pancreasului”</p> <p><b>-01.03-06.05.2011 (312 ore).</b> Specializare pentru competență în activitate „Imagistica prin rezonanță magnetică”</p> <p><b>-01.02-02.04.2010 (312 ore).</b> Specializare pentru competență în activitate „Diagnosticul Imagistic prin Tomografie Computerizată”</p> <p><b>- 11.2020 (25 ore).</b> Comunicare publică în sănătate</p> <p><b>- 19.04-23.04.2021-Diagnosticul imagistic complex în patologia ORL.</b></p>
<p>Rouen University Hospital, France</p> <p><b>16-30.11.2013</b> -Specializare Practică „Advanced Imaging”</p>
<p>Academia Națională Medicală de studii post-universitare din Ucraina P.L.Shupyk, Kiev</p> <p><b>01.09-01.10.2010</b> Ciclu practic de perfecționare post-universitară „Angiografie și intervenții chirurgicale Roentgen-endovasculare”</p>
<p>Universitatea de Stat de Medicină a Ucrainei, Spitalul Municipal N11 Odessa</p> <p><b>07.09-02.10.2009 (102 ore)</b> - Curs practic în Tomografie Computerizată spiralată</p>
<p>EUROPEAN SOCIETY OF RADIOLOGY – European accredited CME</p> <p><b>-12.2020 (3 CME)</b> Fundamentals of mammography. Diagnosing ductal carcinoma in situ DCIS. Breast disease in the pregnant and lactating patient.</p> <p><b>-11.2020 (3 CME)</b> New-developments-in-MRI-and-MRI-image-analysis-of-breast-cancer. Basic-breast-imaging.</p> <p><b>- 10.2020 (4 CME)</b> Breast-Cancer-Treatment, Male breast disease, Update on BI-RADS</p> <p><b>- 9.2020 (2 CME)</b> Breast-imaging-how-to-report</p> <p><b>- 8.2020 (3 CME)</b> Breast neoplasms. Methods and tools for dose management in mammography</p> <p><b>- 7.2020 (26 CME)</b> Scientific programme at European Congress of Radiology 2020</p> <p>- Annual congress ESR</p>
<p>RADIOPAEDIA</p> <p><b>- 6.2020 (14 ore)</b> - A to Z of paediatric radiology</p> <p><b>- 6.2020 (24 ore)</b> - Virtual radiology conference</p> <p><b>- 6.2021 (24 ore)</b> – Annual conference 2021</p> <p><b>- 5.2021 (15 ore)</b> – Radiology review course</p>
<p>eIntegrity, Royal College of Radiology, Great Britain</p> <p><b>- 3 month – 4-6.2020</b> -Clinical Oncology in Radiology</p>
<p>The American Society of Nuclear Cardiology.</p> <p><b>- 9.2020 (17 CME)</b> ASNC2020: Annual Scientific Sessions</p>

	EACVI – European Association of Cardio-Vascular Imaging - <b>10 certificate 3-6.2021 ESC Cardiovascular Magnetic Resonance</b> e-learning course. An exclusive online course to become an expert in CMR
<b>Activitatea profesională:</b>	Spitalul International Medpark <b>06.01.2020- prezent</b> Medic imagist-radiolog. Specialist principal in Radiologie.
	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova <b>15.12.2015-15.12.2019</b> Studentă-doctorandă, forma de învățământ - cu frecvență Specialitatea 312.02 Neuroștiințe
	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova <b>-05.02.2018-20.12.2019, 01.09.2011-31.03.2017</b> Medic imagist-radiolog, Secția Neuroradiologie și Imagistică medical <b>-01.10.2015-31.03.2017</b> - cercetător științific stagiar, Laboratorul științific „Boli cerebro-vasculare și neurorecuperare”
	IMSP Spitalul Republican Asociației Curativ-Sanatoriale și de Recuperare, Chișinău, Republica Moldova <b>08.10.2012 – 15.12.2015, 01.02.2016 – 01.03.2018</b> Medic imagist-radiolog, Secția Radioimagică
	IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală, Chișinău, Republica Moldova <b>07.01.2012-20.06.2019</b> Medic imagist, Secția Imagistica prin Rezonanță Magnetică
	Centrul medical „Euroclinic”, Spitalul raional Ungheni, Republica Moldova <b>01.10.2016- 30.12.2019</b> Medic imagist-radiolog, teleradiologie
	„3D CEPH” SRL, Chișinău, Republica Moldova <b>septembrie-octombrie 2012</b> Medic imagist-radiolog
	Spitalul Internațional Medpark, „MNT Healthcare” SRL, Chișinău, Republica Moldova <b>01.2011-05.2012.</b> Medic-imagist-radiolog
	Spitalul privat „Galaxia”, Chișinău, Republica Moldova <b>martie 2010-iunie 2011.</b> Medic-imagist-radiolog
	SRL „Farmacia Familiei”, Chișinău, Republica Moldova <b>iunie-septembrie 2008.</b> Medic consultant
	Centrul Național de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească, Chișinău, Republica Moldova <b>august 2007-iulie 2008.</b> Felcer serviciul de urgență medicală
<b>Domenii de activitate științifică:</b>	Perfuzia cerebrală prin TC în diagnosticul, tratamentul și prognosticul AVC ischemic acut
	Lector conferinței „Imagistica hepatico-ilio-pancreatică” 12.2021

<b>Participări la foruri științifice naționale și internaționale:</b>	Lector conferinței "Forum al recuperării fizice medicale", 2019- "Imagistica spinală", 2020- comunicare "TC pulmonară în COVID-19", 2021 – „Imagistica AVC”
	3rd Congress of the European Academy of Neurology. June 24–27, 2017, Amsterdam, Netherlands.
	Conferința neurologică științifico-practică cu tematica „Actualități în tratamentul contemporan minim invaziv în Neurologie și Neurochirurgie”. 14 iulie 2017, Chișinău, Republica Moldova.
	Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova. Eveniment în cadrul anului Nicolae Testemițanu. 2-5 octombrie 2017, Chișinău, Republica Moldova.
	Conferința Științifică a medicilor radioimașiști din RM cu genericul „Tehnici Imagistice Contemporane și Radiologia Intervențională”. 10 noiembrie 2017, Chișinău, Republica Moldova.
	Conferința raională cu genericul „Accidentul vascular cerebral. Tratamentul etapizat neurologic și neurochirurgical”. 28 februarie 2018, Chișinău, Republica Moldova.
	Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică anuală. 15-19 octombrie 2018 Chișinău, Republica Moldova.
<b>Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diploma locul I - <b>Pleşcan T.</b>, Costru-Tașnic E., Gavriiliuc P. Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score ASPECTS. <i>7th International medical congress for students and young doctors MedEspera.</i></li> <li>- Diploma locul II - Costru-Tașnic E., Gavriiliuc P., <b>Pleşcan T.</b>, Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. <i>7th International medical congress for students and young doctors MedEspera.</i> Chișinău, 3-5 mai 2018.</li> <li>- Bursa nominală Testemițanu 2019.</li> <li>- <b>4 certificate de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe (AGEPI). 2021</b></li> <li>- <b>5 Certificat de inovator. 2021</b></li> </ul>
<b>Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale:</b>	<p>2008-prezent - membru Societatea de Radiologie și Imagistică Medicală din Moldova</p> <p>2009-prezent - membru Societatea de Chirurgie endovasculară și radiologie Intervențională din Ucraina</p> <p>2011-prezent - membru Societatea Europeană de Radiologie</p> <p>2012-prezent - membru Societatea de Neuroradiologie din Federația Rusă</p>
<b>Cunoașterea limbilor:</b>	Româna și Rusa fluent. Engleza – nivelul C1.
<b>Competențe și aptitudini PC:</b>	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, MAC OS, Pages, Numbers, Osirix/Horos/Radiant dicom viewer
<b>Date de contact:</b>	GSM: +373 79 70 62 80 E-mail: <a href="mailto:Plescan.T@gmail.com">Plescan.T@gmail.com</a>