



EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Az MR-képzőképzés jelentősége az akut stroke diagnosztikájában és ellátásában – Az MRI FIRST! Projekt

MAGYAR Máté^{1*} , TÓTH Adrienn^{2*} , NYILAS Nóra Luca¹ ,
BIRÓ István¹ , RUDAS Gábor¹ , MAUROVICH HORVAT Pál³ ,
BERECZKI Dániel⁴ , BARSÍ Péter¹ 

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képzőképző Klinika, Neuroradiológia Tanszék, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képzőképző Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

*A szerzők megosztott első szerzőként szerepelnek.

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.76.0233> | www.elitmed.hu

The importance of MR imaging in the diagnosis and management of acute stroke

Magyar M, MD, PhD; Tóth A, MD; Nyilas NC, MD; Biró I, MD; Rudas G, MD, PhD; Maurovich Horvat P, MD, PhD; Bereczki D, MD, PhD, DSc; Barsi P, MD, PhD

Background and purpose – In our collaborative project, called MRI First!, every patient arriving with neurological symptoms of acute stroke and without contraindications was examined by MRI. Our aim was to detect the symptomatic lesions, to obtain appropriate information about the brain parenchyma and to analyse parenchymal perfusion and brain vasculature.

Methods – The examinations were conducted on a Philips Ingenia 1.5 Tesla scanner with the following protocol: DWI-ADC, FLAIR, T2 FFE/SWI, PWI, and contrast-enhanced MRA. 415 patients were examined between January 2020 and May 2021. 179 patients arrived within-, and 136 patients after 4.5 hours symptoms onset time, while 100 patients had “wake-up” stroke.

Results – Within the 4.5 hours group, 81 cases had acute ischemic lesion, 48 of them received reperfusion therapy. Acute ischemic lesion was found in 64 patients in the wake-up stroke group and in 64 in the 4.5-24 hours group. In these groups 10 and 12 patients obtained reperfusion therapy, respectively. Further 117 cases were considered as stroke mimics, in which cases unnecessary intravenous thrombolysis was avoidable.

Conclusion – MRI is accepted as a sensitive diagnostic modality providing detailed

Levelező szerző

(correspondent):
Dr. MAGYAR Máté,
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi
Kar, Orvosi Képzőképző Klinika,
Neuroradiológia Tanszék;
1083 Budapest, Balassa u. 6.
Telefon: 06-20/666-3274,
e-mail:
magyar.mate@semmelweis.hu
<https://orcid.org/0000-0003-2589-9617>

Érkezett:

2022. február 12.

Elfogadva:

2022. július 16.

Háttér és cél – Az MRI First! projekt keretén belül 2020. január 1-jétől ictalis neurológiai góctünettel jelentkező betegek esetében elsődleges modalitásként MRI-vizsgálatot végzünk. Célunk a klinikai tüneteket magyarázó eltérések kimutatása, a további potenciális kezeléshez minél pontosabb adatok közlése a parenchyma állapotáról, a perfúziós és vascularis viszonyokról.

Módszerek – A vizsgálatokat 1,5 Tesla Philips Ingenia MR-készüléken végeztük. Vizsgálati protokollként a koponyáról axialis FLAIR, DWI és ADC, T2 FFE /SWI, kontrasztanyag perfüziós sorozat, valamint a nyaki és intracranialis erekről bolus 3D MRA-szekvenciák készültek. 2020. január és 2021. május között összesen 415 stroke vagy TIA iránydiagnózissal referált beteget vizsgáltunk. Közülük 179 beteg 4,5 órán belüli, 136 beteg 4,5 órán túli, 100 beteg ébredési tünetkezzel került felvételre.

Eredmények – A 4,5 órán belüli csoportban 81 betegnél igazolódott friss ischaemiás laesio, és 48 beteg részesült reperfüziós kezelésben. Az ébredési stroke csoportban 64 betegnél találtunk akut ischaemiát, közülük 10 beteg részesült reperfüziós kezelésben. 4,5 órán túl 64 betegnél igazolódott friss ischaemia, közülük 12 betegnél indult reperfüziós kezelés. Összesen 117 betegnél

igazolódott alternatív diagnózis, stroke-ot utánzó állapot, aminek ismeretében a felesleges rtPA-kezelés elkerülhető volt.

Következtetés – Az irodalomban ismert és elfogadott, hogy az MR-vizsgálat pontos és nagy mennyiségű információt szolgáltat az agyi folyamatokról. Ennek ellenére világszerte csak néhány centrum foglalkozik akut stroke MR-rel. Munkánkat azzal a céllal végezzük, hogy adatot szerezzünk arról, mely betegcsoportoknak leghasznosabb az akut MR-diagnosztika.

Kulcsszavak: MR, MR-diffúzió, MR-perfúzió, MR-angiográfia, thrombolysis, thrombectomy, stroke

information regarding the brain parenchyma, its perfusion and vasculature. Nonetheless, its worldwide utilization in acute stroke is low and further information should be collected on which patient groups would gain the most benefit from acute MR imaging. Our continuous work is aimed at that goal.

Keywords: MR, MR diffusion, MR perfusion, MR angiography, thrombolysis, thrombectomy, stroke

Európában, így hazánkban is a stroke magas morbiditással és mortalitással járó, hosszú távon az első számú rokkantságot okozó népbetegség, ami kiemelkedő népegészségügyi, valamint gazdasági problémát jelent¹.

A stroke klinikai tüneteinek hátterében az esetek egy részében úgynevezett stroke-ot utánzó kórállapot (stroke mimic) áll, ami az agyműködés olyan, nem vascularis alapon bekövetkező funkciózavara, amely akut neurológiai deficittel jár, és akut stroke képét utánozza. Irodalmi adatok alapján az akut stroke-nak referált esetek 22–27%-a valójában ezen állapotnak felel meg². Stroke-ot utánzó állapot oka lehet központi idegrendszeri tumor (leggyakrabban glioma, meningeoma, valamint hypophysadenoma), tályog, aurás migrén, epilepszia, de akár metabolikus, hipertenzív, infektív vagy toxikus encephalopathia is³. A stroke-tól való elkülönítésben segíthet a célzott anamnézisérvétel, a fókuszált neurológiai, valamint agyi képalkotó vizsgálat, melyekkel csökkenthetjük az ezen esetekben terápiás célpont nélküli intravénás (iv.) thrombolysisek (IVT) számát. Fontos azonban megjegyezni, hogy tekintettel az ischaemiás stroke esetében végzett IVT szűk időablakára, a pontos diagnózis felállítása érdekében sem késleltethetjük túl hosszadalmas vizsgálatokkal a terápia megkezdését, klinikai tapasztalatok alapján ugyanis a stroke-ot utánzó állapotokban „feleslegesen” elvégzett beavatkozás nem jár súlyos következményekkel⁴.

Képalkotó diagnosztika

A fejlett képalkotó technikáknak köszönhetően ma már különbséget tudunk tenni az irreverzibilisen károsodott agyi terület (infarktuszmag), valamint a tünetképző, de még potenciálisan megmenthető, csökkent perfúziójú agyterület (penumbra) között. Ezen túl el tudjuk különböztetni a stroke-ot utánzó kórképeket a valódi ischaemiás

stroke-esetektől. Ezen információk birtokában nagyobb biztonsággal lehet kiválasztani a reperfúziós terápiára alkalmas betegeket⁵.

A képalkotó eljárások közül a két legfontosabb modalitás a komputertomográfia (computed tomography – CT) és a mágneses rezonanciás képalkotás (magnetic resonance imaging – MRI). A legtöbb intézményben az elsődlegesen választott képalkotó eljárás a CT, aminek oka, hogy a berendezés széles körben, gyakorlatilag a nap 24 órájában hozzáférhető, a vizsgálat gyorsan elvégezhető, így kiemelt jelentőségű olyan kórállapotokban, amelyeknél az idő kritikus tényező, mint például akut stroke esetében.

A natív koponya-CT, az iv. kontrasztanyag CT angiográfiás (CTA), valamint iv. kontrasztanyag CT perfúziós (CTP) vizsgálatokkal a perfúziós deficit, az infarktuszmag, és nem utolsósorban az erek állapota, a lehetséges nagyér-elzáródás (LVO) megítélhető. Ezek az információk lényegesek bizonytalan időablak esetén, valamint az endovascularis kezelés indikációjának felállításában^{6, 7}. Hazánkban annak ellenére, hogy a többszeletes CT-berendezések száma jelentős mértékben növekedett az utóbbi években, a legtöbb intézményben a CTP-vizsgálat jelenleg még nem számít rutin eljárásnak.

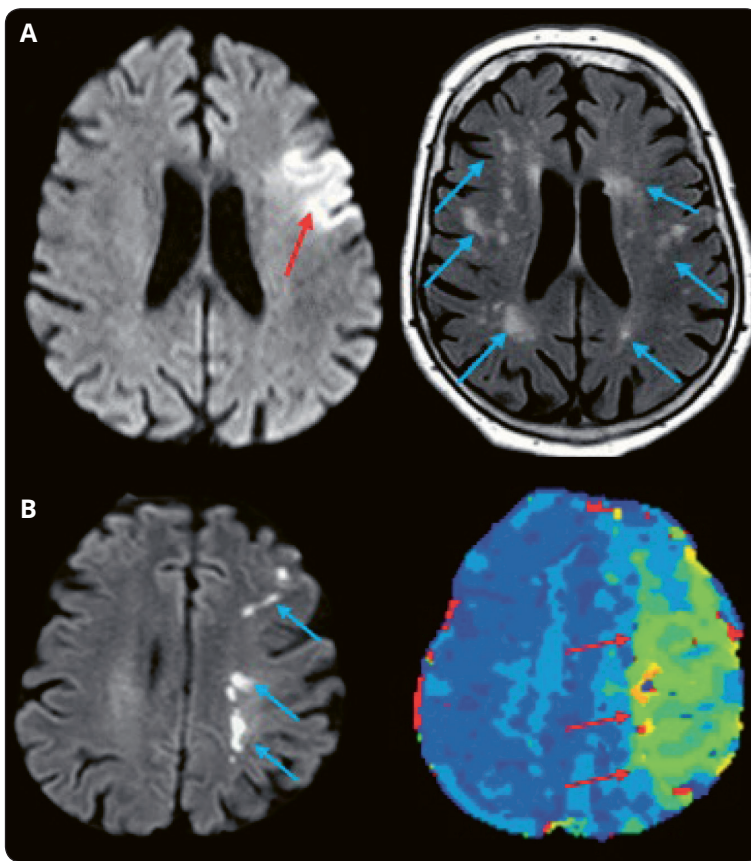
Az elsődlegesen választott modalitás az akut stroke diagnosztikájában jelenleg a natív koponya-CT és a CTA (az aortaívtól a vertexig), amit elsősorban a vizsgálati idő gyorsasága, a modalitás széles körben való elérhetősége, valamint a vérzés kimutatásában való magas szenzitivitása magyaráz⁸. Nemzetközi szinten is egyre gyakrabban tárgyalt téma az MRI beillesztése a stroke-diagnosztikába; ebben az esetben is elsődleges feladat a vérzés kizárása, valamint az ischaemiás etiológia megerősítése. A vérzést szuszceptibilitássúlyozott (susceptibility-weighted imaging, SWI), valamint T2*-súlyozott gradiens echo- (GRE) szekvenciával tudjuk kizárni.

A CT-vizsgálattal ellentétben az SWI-szekvencián a mikrovérzések is azonosíthatók, amik egy bizonyos szám felett az IVT relatív kontrasztjának számíthatnak⁹. Hiperakut stroke esetén (<6 óra) a DWI (diffusion-weighted imaging) szekvencia szenzitivitása és specifikitása lényegesen magasabb az infarktusmag kimutatásában a natív koponya-CT-vizsgálathoz képest¹⁰.

Bizonytalan tünetkezdés, valamint ébrenléti stroke esetén a DWI-FLAIR- (fluid-attenuation inversion recovery) különbség (mismatch) nyújthat segítséget a diagnosztikában (1.A. ábra). Amennyiben a kóros diffúziógátlást mutató terület a FLAIR-mérésen még nem azonosítható a környező állománynál magasabb jeladású területként, úgy arra következtethetünk, hogy relatíve friss, 4–6 órán belüli akut stroke-kal állunk szemben¹¹.

A perfúziós MRI (perfusion-weighted imaging, PWI) megnevezés több olyan technikát fed le, amelyek segítségével megítélhetjük a vizsgált szövet perfúziós viszonyait. Az arterial spin labeling (ASL), a dynamic contrast enhanced (DCE) és a dynamic susceptibility contrast (DSC) technikák közül jelenleg a stroke-diagnosztikában az utóbbi a legelterjedtebben használt perfúziós MR-technika, ami kevésbé időigényes, a mérés kivitelezése 1-2 percet vesz igénybe. Kevés hátránya közé tartozik, hogy a fenti perfúziós paraméterek abszolút értékei helyett relatív értékek számolhatók, az értékelés erősen felhasználófüggő, valamint hogy a vér bomlástermékei, a kalcifikáció, a fém, a csont jelentős műtermékeket okozhat, nehezítve a kiértékelést¹².

A DSC-technika során az iv. beadott gadolíniumtartalmú kontrasztanyagnak a T2*-méréseken jelcsökkenést okozó hatását használjuk ki, és a segítségével jelintenzitás-változás-idő görbét készítünk. E görbe alapján számoljuk ki az agyszövet perfúziós viszonyait, az adott agytérfogaton időegység alatt átáramló vér mennyiségét (cerebral blood volume, CBV), az adott agytérfogat szöveti véráramlásának mértékét (cerebral blood flow, CBF), az adott vér-mennyiség adott agytérfogaton való átáramlásának idejét (mean transit time, MTT), valamint az adott voxelben a legnagyobb kontrasztanyag-koncentráció eléréséhez szükséges időt (time to peak, TTP)¹³. A dekonvolúcióval kiszámított time-to-maximum- (Tmax-Delay) érték azt az időt jelenti, ami a kontrasztanyag egy kiválasztott, proximális intracranialis nagyérben (artériás bemeneti



1. ábra. A: Bal oldalon DWI-, jobb oldalon FLAIR-mérés látható. A DWI-mérésen az akut ischaemiás laesio kóros diffúziógátlást mutató területként azonosítható a bal ACM várható ellátási területének megfelelően (piros nyíllal jelölve), ami még a FLAIR-mérésen nem ábrázolódik magasabb jeladással, ezt nevezzük DWI/FLAIR mismatch jelenségnek. A FLAIR-mérésen a fehérállományban elszórtan krónikus ischaemiás laesiók mutatkoznak magasabb jeladással (kék nyíllal jelölve). **B:** Bal oldalon DWI-, jobb oldalon PWI- (Delay - Tmax) mérés látható. A DWI-mérésen a bal féltekében belsőhatárázóna-infarktusra utaló kóros diffúziógátlás (kék nyíllal jelölve), a PWI-mérésen a bal ACM ellátási területén kiterjedt perfúziós deficit azonosítható (piros nyíllal jelölve); ezt a jelenséget DWI/PWI mismatch-nek nevezzük

SE-OKK-NRT saját képanyag.

DWI: diffusion-weighted imaging, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, PWI: perfusion-weighted imaging, ACM: arteria cerebri media

függvény; arterial input function) és az agyállományban való megjelenése között telik el¹⁴.

A DWI-, valamint PWI-felvételek összehasonlításával tudjuk megkülönböztetni az irreverzibilisen károsodott és a még potenciálisan megmenthető, csökkent vérátáramlást mutató agyterületeket. A PWI-méréssel a kórosan csökkent vérátáramlású agyterületet tudjuk ábrázolni, ami az esetek többségében nagyobb a DWI-felvételen látott infarktusmag-régióval. A két felvételen látott eltérés különbsége a DWI-PWI különbség (mismatch) (1.B. ábra), azaz a

penumbra, a reperfüziós terápiával még megmenthető agyterület, amelynek ismeretében, megfelelő betegszelekciót követően a reperfüziós terápia időablakát ki tudjuk terjeszteni¹⁵⁻¹⁷.

Terápiás lehetőségek

A reperfüziós technikák alkalmazásával célunk az ischaemiás, de még nem infarcterülő agyi területek vérkeringésének mihamarabbi visszaállítása, hosszú távon pedig a betegség okozta maradványtünetek, valamint a mortalitás csökkentése. Két effektív mód az IVT, valamint a mechanikus thrombectomia (MT)⁸.

Jelenleg az egyetlen támogatott szisztémás reperfüziós eljárás a rekombináns szöveti plazminogénaktivátorral (rtPA) végzett IVT, aminek standard időablaka 4,5 óra¹⁸; ezen időintervallumon túl az intracerebrális vérzéses szövődemény fokozott rizikójával kell számolni. Mivel a betegek csak körülbelül 10%-a érkezik meg 4,5 órán belül stroke-ellátásra alkalmas intézménybe, az esetek legnagyobb részében IVT indikációjára nem lenne lehetőség¹⁹. Az elmúlt években számos kutatást végeztek annak érdekében, hogy a 4,5 órás időablakot ki lehessen terjeszteni, ennek köszönhetően megfelelő betegszelekciót követően az IVT a tünetek jelentkezésétől számított akár 9 órán belül megkezdhető^{17, 20-23}.

Az összes stroke-beteg 14–27%-ánál ébredési vagy ismeretlen tünetkezdettű stroke-ról beszélünk – ezek a betegek ez idáig elestek az IVT lehetőségétől^{11, 24-26}, azonban a legújabb vizsgálatok alapján a DWI/FLAIR mismatch segíthet a stroke idejének tisztázásában, így a terápia elbírálásában^{11, 18, 23}. Ismertén 4,5–9 óra közötti tünetkezdettű, valamint ébredési stroke esetén (alvási középidő nem több, mint 9 óra) a DWI/PWI mismatch segíthet az IVT-re alkalmas, abból valószínűleg profitáló betegpopuláció szelekciójában¹⁷.

Az összes ischaemiás stroke körülbelül 10%-a nagy-ér-elzáródás miatt következik be²⁷. Ezen kritikus esetekben az ér megnyitására MT-vel van lehetőség. A HERMES Collaboration közlemény tanúsága alapján az elülső Willis-köri ágak [az arteria cerebri anterior (ACA) A1-A2 szakasza, az ACM M1-M2 szakasza, arteria carotis interna] elzáródása esetén MT biztonságosan 6 órán belüli időablakban végezhető, amennyiben CT-vel kiterjedt infarktust (ASPECT $\geq$ 6 vagy az infarktusmag mérete nem haladja meg a 70 ml-t) nem lehet kimutatni^{5, 28}. Amennyiben IVT indikációja is fennáll, úgy mindkét beavatkozás elvégzendő, de az IVT nem hátráltathatja az MT megkezdését^{5, 23}. A legújabb vizsgálatok az általános, 6 órás időablak-koncepciót felváltva az egyéni időablak-koncepciót hangsúlyozzák, eszerint a képzőképző vizsgálatokkal felállított speciális kritériumok alapján kiválasztott betegek a késői, 6–24 órás időablakban végzett MT-ből is profitálhatnak (DEFUSE-3, DAWN vizsgálatok)^{15, 16}.

Jelenleg is folynak kutatások annak eldöntésére, hogy az MT-től milyen eredményeket várhatunk hátsó Willis-köri (a. basilaris, a. vertebralis, a. cerebri posterior) infarktuszok esetén, van-e számottevő különbség a konzervatív terápiával elért eredményekhez képest.

Módszerek

Az MRI First! prospektív vizsgálat a Semmelweis Egyetem (SE) Orvosi Képzőképző Klinika, az SE Neurológiai Klinika, az SE Sürgősségi Orvostani Klinika, valamint az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (OMI, korábbi néven Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, OKITI) szoros együttműködésének eredményeként valósult meg. Vizsgálatunk keretében célul tűztük ki, hogy a napközben (a vizsgálat bevezető jellegére tekintettel, valamint a maximális humán és technikai erőforrások kihasználása mellett hétköznap 08:00 – 20:00, hétvégén 08:00 – 18:00) 24 órán belüli stroke iránydiagnózissal érkező betegek elsődleges képzőképző vizsgálatát az eddigi CT/CTA helyett speciális stroke-protokoll szerinti, diagnosztikus értékű koponya-MRI legyen. Azokban az esetekben, amelyekben a sürgősségi osztályon dolgozó orvos, valamint neurológus szakorvos kollégák az MR-vizsgálat egyértelmű kontraindikációját állapították meg vagy megítélésük szerint kooperáció hiányában az MR-vizsgálat nem lett volna elvégezhető, CT/CTA-vizsgálatot, nem diagnosztikus értékű MRI esetén kiegészítő CT/CTA-vizsgálatot készítettünk.

Ezzel az új megközelítéssel célunk volt a végső diagnózis pontosítása; az arra alkalmas betegek részére mind az IVT, mind a MT időablakának kiterjesztése; a terápiára alkalmas, ébredéstroke-tünetekkel, valamint ismeretlen tünetkezdettű érkező betegek kiválasztása; a stroke-ot utánzó kórállapotok felismerése.

A 2020. 01. 01 – 2021. 05. 31. közötti időszakban összesen $n = 415$, 24 órán belüli akut stroke iránydiagnózissal referált beteget vizsgáltunk. A vizsgálatba csak olyan betegeket válogattunk be, akiknél diagnosztikus értékű MRI készült.

A vizsgálatunk során a betegekről a következő radiológiai és klinikai adatokat rögzítettük: az infarktusmag mérete (cm³); a hipoperfundált terület, perfúziós deficit mérete (cm³); a hipoperfundált terület és az infarktusmag mérete közötti különbség (penumbra) (cm³); nagy-ér-elzáródás megléte, valamint lokalizációja; az elvégzett beavatkozás (IVT, MT); a végleges diagnózis (az SE Neurológiai klinikán dolgozó és a beteget kezelő neurológus szakorvosok zárójelentése alapján).

A végleges diagnózisok alapján a betegpopulációtól két csoportot különböztettünk meg: A „DWI+” vizsgálati populációba azok a betegek, akiknél az MRI a tünetek hátterében ischaemiás stroke-ot igazolt, míg a „DWI-” vizsgálati populációba azok kerültek, akiknél

az MRI nem mutatott ki akut ischaemiás laesióra utaló kóros diffúziógátlást.

Az így képzett két vizsgálati populációt a nemi arányok, illetve az életkor szerinti megoszlások összevetésében használtuk fel, amit az Eredmények fejezetben mutatunk be részletesen.

Az IVT-re, valamint az MT-re történő, általános időablak alapú betegkiválasztást napjainkban egyre inkább az egyéni, személyre szabott időablak-koncepció váltja fel, amit elsősorban a specifikus képalkotó vizsgálatokkal meghatározott megmenthető agyterület mérete határoz meg^{11, 15-17}. Az ily módon történő betegkiválasztás alappillére a gyors és hatékony képalkotás, amit előre meghatározott protokollok segíthetnek. Ennek érdekében az MRI First! program keretében kétféle vizsgálati protokollt dolgoztunk ki: egyet a 4,5 órán belüli tünetkezdettű, egyet pedig a 4,5 órán túli, ébredési, valamint ismeretlen tünetkezdettű betegek részére.

Vizsgálati protokoll

Az SE Orvosi Képkalkotó Klinika Philips Ingenia 1,5 T MR-készülékén az **1. táblázatban** bemutatott vizsgálati protokollokat dolgoztuk ki.

A jelenleg is érvényes, 2017-ben megjelent Magyar Stroke⁸, valamint 2019-ben megjelent AHA/ASA Irányelvgyűjtemény¹⁸ lehetővé teszi, hogy CT/CTA vizsgálat helyett MR/MRA vizsgálat készüljön az arra alkalmas betegek esetében. A jelenlegi infrastrukturális feltételek mellett csak korlátozott időintervallumban tudtuk elvégezni a stroke-protokoll szerinti MR-vizsgálatot, ami a részt vevő betegek esetében ugyan magasabb diagnosztikus szintű ellátást biztosított, azonban az MR-vizsgálati kapacitáson kívül érkező betegek is a jelenleg elvárható legjobb diagnosztikus protokoll (CT/CTA) szerinti képalkotásban részesültek. Ezen okok miatt a jelen, beavatkozással nem járó klinikai adatgyűjtésünk előtt kutatás-etikai eljárást nem végeztünk.

Fontos megemlítenünk, hogy minden beteg esetében a vesefunkciós paraméterekre is kiterjedő laborvizsgálati mintavétel történt a Sürgősségi Osztályon, ennek kiértékelését azonban nem vártuk meg, a képalkotás és a lehetséges terápia megkezdését nem késleltettük (a jelenleg érvényes, 2017-es Magyar Stroke Irányelvgyűjteménynek megfelelően az IVT megkezdéséhez a CT/MR képanyag, a vércukorszint, valamint az INR értéke nélkülözhetetlen, utóbbi kettő akár betegágy mellett is meghatározható⁸). Irodalomból ismert tény, hogy a modern, makrociklikus, gadolíniumalapú MR-kontrasztanyagok alkalmazása mellett, akut és késlekedést nem tűrő kórképek esetén ismeretlen vesefunkciós paraméterekkel is több haszonnal jár a vizsgálat elvégzése, mint amekko-

1. táblázat. Vizsgálati protokoll

4,5 órán belüli tünettan	4,5 órán túli tünettan, ébredési stroke, ismeretlen tünetkezdett, TIA
DWI/ADC	DWI/ADC
FLAIR	FLAIR
T2*-FFE	SWI
bolus MRA	bolus MRA
PWI	sagittalis T1
	PWI
Összesen: 8 perc 14 másodperc	Összesen: 11 perc 59 másodperc

DWI: diffúzió súlyozott képalkotás, ADC: látszólagos diffúziós együttható, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, SWI: szuszceptibilitás súlyozott képalkotás, T2*-FFE (fast field echo), PWI: perfúziósúlyozott képalkotás, MRA: MR angiográfia

ra kockázatot jelent az egyébként igen ritkán előforduló nefrogén szisztémás fibrosis megjelenése²⁹.

Az alkalmazott szekvenciák célja: DWI: infarktusmag detektálása, méretének meghatározása; FLAIR: DWI-méréssel összevetve az ébredési, ismeretlen tünetkezdettel érkező stroke-betegek lehetséges terápiájának elbírálásában nélkülözhetetlen DWI/FLAIR mismatch detektálása, valamint a subarachnoideális vérzés kizárása¹¹; Hemosziderinérzékeny szekvenciák: (T2*-FFE (fast field echo)), valamint SWI (susceptibility-weighted imaging)) az intracranialis vérzés, a CT-vizsgálattal nem detektálható mikrovérzések és a superficialis haemosiderosis azonosítására^{30, 31}; iv. bolus kontrasztanyag beadást követő MRA-mérés: az aortaívtól a vertexig a nagy erek státuszának pontos megítélésére; iv. kontrasztanyag-beadás után DSC technikával perfúziós mérés (PWI): perfúziós deficit kimutatása, valamint annak az infarktusmaggal való összevetése, ami nélkülözhetetlen a kiterjesztett időablakú IVT, valamint MT elbírálásában¹⁵⁻¹⁷; a kontrasztanyag szagittalis T1-mérés: az anatómiai viszonyok és az esetleges állományi vérzés korának megítélése.

A vizsgálati protokoll összeállításánál fontos szempont volt, hogy minél rövidebb, diagnosztikus értékű protokollt dolgozzunk ki. A vizsgálatokat minden esetben radiológus rezidens, valamint neuroradiológus szakorvos értékelte. A vizsgálat feldolgozásához, a perfúziós képanyag rekonstrukciójához, a perfúziós deficit, az infarktusmag, valamint a két érték arányának kiszámításához Philips Intellispace Portal MR NeuroPerfusion szoftvert, a vizsgálati képanyag áttekintéséhez AGFA IMPAX 6.5.2.657 programot használtunk.

Egyes esetekben a vizsgálati protokoll (például a reperfüziós terápiát kontraindikáló intracranialis vérzés, térfoglaló folyamat, vascularis malformáció) módosulhatott, a kérdéskörtől függően neurológus, valamint supervisor neuroradiológus szakorvossal történő egyeztetést követően.

2. táblázat. A betegpopuláció életkor szerinti eloszlása a teljes és a „DWI+”, valamint a stroke-ot utánzó kórképek és a „DWI+” csoportok között

	Teljes (n = 415)	DWI+ (n = 203)	Stroke-ot utánzó kórképek (n = 117)	DWI+ (n = 203)
Medián életkor (minimum-maximum, IQR)	66 év (18–96 év, IQR: 55–77)	68 év (31–96 év, IQR: 61–78)	60 év (18–89 év, IQR: 45–72)	68 év (31–96 év, IQR: 61–78)
Mean rank	297,50	334,03	130,25	177,93
Mann–Whitney U	4710,50		15414,50	
Sig. (2-sided test)	p = 0,017		p < 0,001	

IQR: interquartile range

Statisztikai analízis

Az adatok értékeléséhez SPSS 21.0 programot használtunk. Shapiro–Wilk-teszt ($p < 0,05$), valamint a ferdeség- és csúcsosságértékek alapján a mintánk nem normál eloszlást mutatott, ezért nem parametrikus statisztikai tesztekkel használtunk. A leíró statisztikai adatok folytonos változói medián és interquartilis range (IQR), a kategorikus változók elemszám és százalékos formájában kerültek feltüntetésre. A folytonos változók összehasonlítására Mann–Whitney U-próbát, míg a kategorikus változók összehasonlítására χ^2 -próbát alkalmaztunk. Kétoldalas $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 415, stroke iránydiagnózissal referált beteget vontunk be, akiknél az elsődlegesen alkalmazott képalkotó vizsgálat a tünetkezdettől óta eltelt idő (időablak) alapján kiválasztott stroke-protokoll szerinti, diagnosztikus értékű koponya-MRI volt.

A door-to-image idő (a stroke-centrumba érkezéstől a képalkotásig eltelt idő) medián értéke 59 perc (IQR: 36–97 perc) volt. A teljes vizsgálati populációt figyelembe véve a betegek medián életkora 66 év volt (legfiatalabb 18 éves, legidősebb 96 éves, IQR: 55–77, **2. táblázat**). Az összes esetszámon belül a „DWI+” betegcsoportban szignifikánsan magasabb életkori medián értéket találtunk (68 év, legfiatalabb 31 év, legidősebb 96 év, IQR: 17, $p = 0,017$; **2. táblázat**). Ez az adat jól korrelál a szakirodalmi statisztikákkal, ami szerint az ischaemiás stroke elsősorban az idősebb korosztály betegsége³². A betegpopuláció életkor szerinti eloszlását megvizsgáltuk a stroke-ot utánzó kórképek, valamint a „DWI+” csoportok esetén is (**2. táblázat**).

3. táblázat. A nemi eloszlás összehasonlítása a „DWI+”, illetve „DWI–” csoport között

	DWI+	DWI–	Összes sor
Férfi	111	83	194
Nő	92	129	221
Összes oszlop	203	212	Teljes: 415

 $(\chi^2: 10,05, p = 0,002)$ **4. táblázat.** A nő- és férfi betegek életkori eloszlásának összehasonlítása a „DWI+” csoporton belül

	Nő (n=92)	Férfi (n=111)
Medián életkor (minimum-maximum, IQR)	74,5 év (31–96 év, IQR: 66–84)	65 év (32–94 év, IQR: 59–73)
Mean rank	126,76	81,48
Mann–Whitney U	7383,50	
Sig. (2-sided test)	p < 0,001	

IQR: interquartile range

A bevont 415 beteg között több volt a nő ($n = 221$, 53,3%), a χ^2 -próba alapján a „DWI+” csoportban szignifikánsan több volt a férfi, összehasonlítva a „DWI–” vizsgálati populáció nemi megoszlásával ($\chi^2: 10,05, p = 0,002$; **3. táblázat**) – ez a nemi megoszlás a korábbi irodalmi adatokkal korrelál³³. Mann–Whitney U teszt alapján a „DWI+” csoporton belül a nők medián életkora szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt a férfiak medián életkoránál (74,5 év vs. 65 év; **4. táblázat**), ami szintén megfelel a szakirodalmi adatoknak³⁴.

A minden esetben neurológus szakorvos által, a beteg átvizsgálása után felállított, végleges diagnózis alapján a 415 bevont beteget öt csoportba soroltuk be. Az összes vizsgált esetből 203 (48,9%) betegnél akut ischaemiás

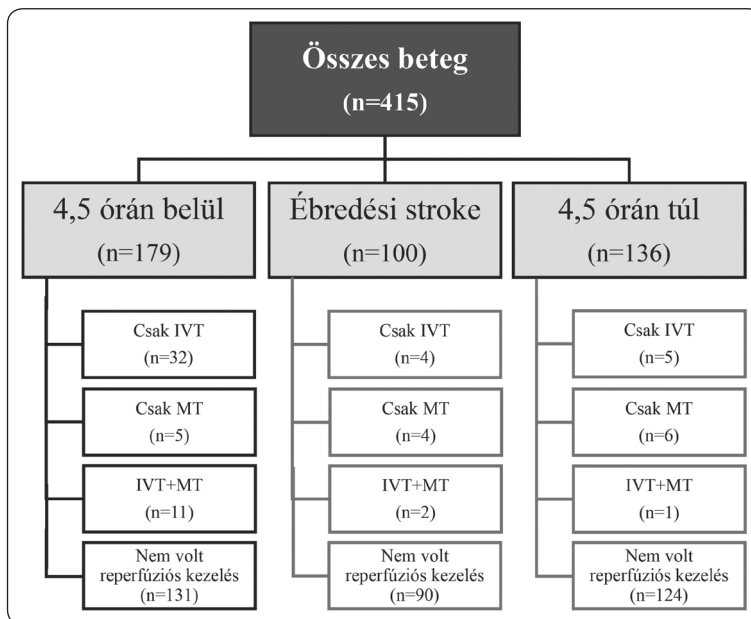
stroke-ot igazolt az MRI („DWI+”). A többi esetben nem láttunk akut ischaemiát igazoló kóros diffúziógátlást az MRI során („DWI-”). Az MRI eredményei és a későbbi klinikai átvizsgálás alapján 117 (28,2%) betegnél stroke-ot utánzó kórállapotot állítottak meg, ezenkívül 42 esetben (10,1%) TIA, 17 (4,1%) esetben pedig intracranialis vérzés állt a tünetek hátterében. MR-vizsgálattal 36 beteg esetében (8,7%) nem találtunk a tüneteket magyarázó eltérést, az etiológia tisztázatlan maradt, aminek hátterében az állt, hogy a beteget nem az SE Neurológiai Klinikájára vették fel, így követése megszakadt.

Fontos megemlítenünk, hogy a TIA-csoportba azon betegek kerültek, akiknek átmeneti, még az MR-vizsgálat előtt múltó fokális neurológiai tünetei voltak, és akut ischaemias stroke-ot igazolni nem tudtunk (DWI-). Azon eseteket, amikor a betegnek múltó fokális neurológiai tünetei voltak, ami klinikailag ugyan TIA-nak volt tartható, de az MR-vizsgálat akut ischaemiás stroke-ot igazolt, minor stroke-nak tartottuk, és a „DWI+” csoportba soroltuk. Az érvényes irányelvek alapján az utóbbi betegcsoportban klinikai tünetek hiányában revascularisációs terápia nem indikálható^{8, 18}, azonban stroke-kockázatbecslés céljából klinikailag TIA-nak tartott betegek esetében is érdemes MR-vizsgálatot végezni, és a TIA/minor stroke diagnózist „szövettani” alapon felállítani³⁵.

Kutatásunk során a diagnózis pontosításán túl célkitűzésünk volt a stroke-ot utánzó kórállapotok felismerése. Az összes betegből 117 esetben találtunk alternatív diagnózist, stroke-ot utánzó kórképet, ami korrelál a nemzetközi irodalmi adatokkal^{36, 37}. Ezen heterogén betegcsoportban a leggyakrabban ($n = 17$; 14,4%) előforduló kórkép a perifériás vestibularis szindróma volt, ezt második helyen ($n = 14$; 11,8%) az aurás migrén követte. Ezekben a kórképeken túl jelentős számban találtunk epilepsziás ($n = 11$; 9,3%), valamint toxikus ($n = 11$; 9,3%) eredettel. A gyakoribb kórképek közé tartozott az intracranialis neoplasia ($n = 8$; 6,7%).

Alkalmazott terápia

A vizsgált betegeket a tünetek első jelentkezésétől eltelt idő alapján három csoportba soroltuk: 1. 4,5 órán belüli tünetkezdetű; 2. ébredési vagy ismeretlen tünetkezdetű; 3. az ismert 4,5 órán túli tünetkezdetű csoportokba. A 4,5 órán belül kezdődő, stroke-nak megfeleltethető neurológiai tünettannal vizsgált 179 beteg közül 81 betegnél igazolt az MRI akut ischaemiát. Minden esetben neurológus szakorvosi elbírálást követően összesen 43



2. ábra. Az alkalmazott terápia

IVT: intravénás thrombolysis, MT: mechanikus thrombectomy

esetben lehetett IVT-t végezni, amelyek közül 11 esetben az IVT-t MT követte. Öt betegnél csak MT-t lehetett elvégezni, ezen betegek esetében IVT-re nem került sor.

Az általunk alkalmazott protokollok kialakításának egyik legfontosabb célja volt, hogy kiválaszthassuk a terápiára alkalmas, ébredési stroke-kal/ismeretlen tünetkezdettel érkező betegeket, valamint kiterjeszthesük mind az IVT, mind az MT időablakát. Ahogy az a 2. ábrán is látható, összesen 100 ébredési, valamint ismeretlen tünetkezdettel érkező beteget vizsgáltunk, köztük 64 esetben találtunk akut ischaemiás laesiót. Ezek közül négy esetben volt lehetőségünk csak IVT, négy esetben csak MT, valamint két esetben a két reperfüziós terápia együttes alkalmazására, tehát e betegcsoportban összesen 10 betegnél lehetett terápiát indikálni.

Az összesen 136, ismert 4,5 órán túli stroke-tünetű betegnél 64 esetben találtunk akut ischaemiás laesiót, ezen betegek közül öt esetben csak IVT, hat esetben csak MT, egy esetben pedig a két reperfüziós terápia együttes alkalmazására volt lehetőség, így összesen 12 esetben lehetett MRI alapján terápiát indikálni (2. ábra).

Esetismertetések

Nyolcvanéves nőbeteg jobb hemiplegiával és globális afáziával

Egy 80 éves, magasvérnyomás-betegség, valamint cukorbetegség miatt kezelt, otthonában korábban önálló nőbeteget kétórás tünetkezdetű, jobb hemiplegiával és globális afáziával járó ischaemiás stroke miatt vizs-

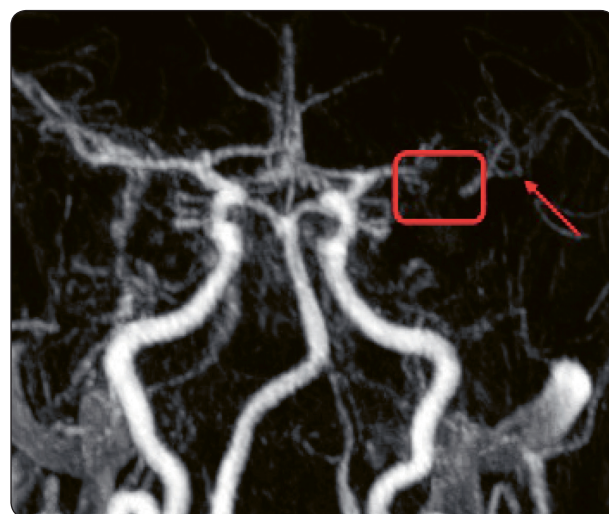
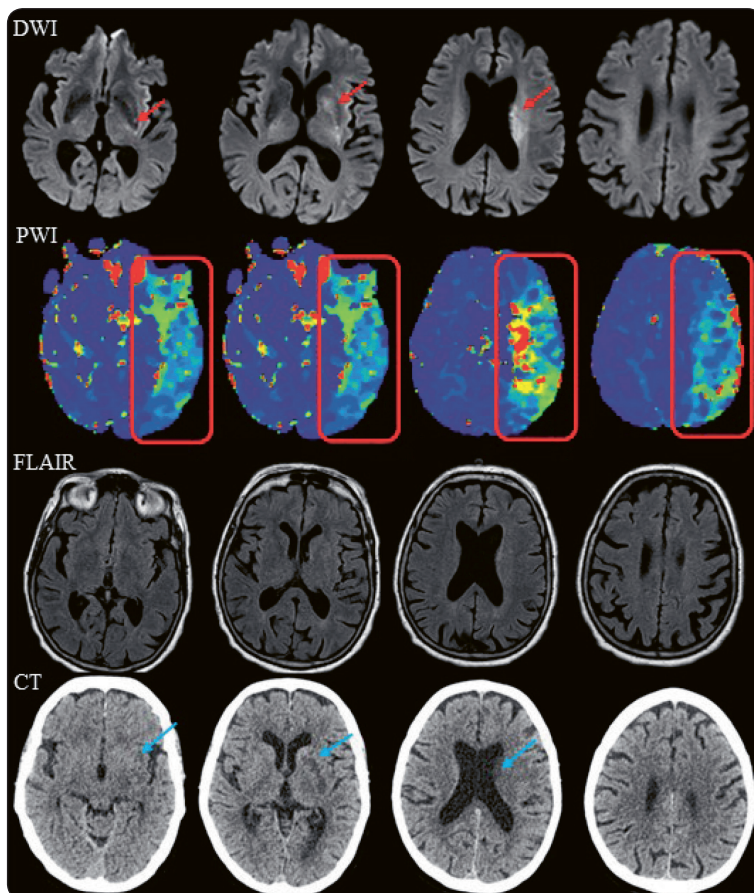
3. ábra. Az első eset DWI-, PWI-, FLAIR-, valamint kontroll-CT-képanyaga. A DWI-mérés a bal ACM várható ellátási területén kóros diffúziógátlást mutató területeket ábrázol (piros nyíl). A PWI- (Delay-Tmax) mérésen a bal ACM területén kiterjedt perfúziós deficit látható (piros keret). A FLAIR-mérésen a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően magasabb jeladással (piros keret) még nem azonosítható. A 24 órás kontroll-CT-vizsgálat képanyaga alapján a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően azonosítható demarkálódó hipodenzitás (kék nyíl). SE-OKK-NRT saját képanyag

DWI: diffusion-weighted imaging, ACM: arteria cerebri media, PWI: perfusion-weighted imaging, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, CT: computed tomography

gáltunk (NIHSS felvételnél 21 pont). Koponya-MR-vizsgálata során a bal ACM várható ellátási területének megfelelően akut ischaemiás laesiót azonosítottunk (infarktusmag 5 ml; **3. ábra** első sor), kiterjedt perfúziós deficit (230 ml; **3. ábra** második sor). A FLAIR-mérésen a kóros diffúziógátlást mutató területek még nem ábrázolódnak magasabb jeladással (**3. ábra** harmadik sor). Az angiográfiás mérésen a bal ACM M1 szakaszának elzáródását lehetett azonosítani (**4. ábra**). A betegnél neurológus, valamint intervenciós kollégákkal egyeztetve IVT indult, amit sikeres, TIC12c osztályzatú MT követett. Az MRI-t 24 órával követő koponya-CT-vizsgálaton az eredeti, kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelő demarkálódó hipodenzitás volt azonosítható (**3. ábra** negyedik sor). A beteg neurológiai tünetei részlegesen regrediáltak (NIHSS: 5 pont), emittálásakor önálló volt.

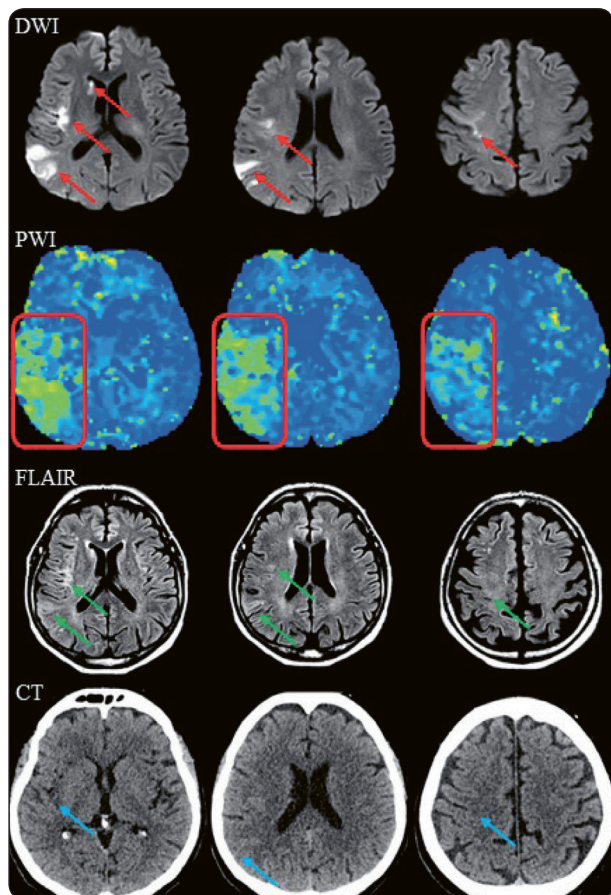
Hetvenéves férfi bal látens hemiparesissel, bal centrális facialis paresissel és dysarthriával

A 70 éves, pitvarfibrilláció miatt (felvételekor szubterápiás tartományban) acenokumarollal kezelt férfit hétórás tünetkezdettű, bal látens hemiparesis, bal centrális facialis paresis, dysarthria miatt vizsgáltuk (felvételi NIHSS: 18 pont). Koponya-MRI során a jobb ACM várható ellátási területének megfelelően akut ischaemiás laesiók ábrázolódtak (összesen az infarktusmag 14 ml; **5. ábra** első sor), kiterjedt perfúziós deficit (103 ml; **5. ábra** második sor). A FLAIR-mérésen a kóros



4. ábra. Az első eset MRI-angiográfiás képanyaga. Intravénás kontrasztanyag-bolus beadását követően készült MRI-angiográfiás mérés, amin a bal ACM M1 szakaszának mentén kontrasztanyagtelődés-kiesés, elzáródás látható (piros keret). A distalisabb ACM-ágrendszer a kollaterálisok felől telődik (piros nyíl). SE-OKK-NRT saját képanyag

ACM: arteria cerebri media



5. ábra. A második eset DWI-, PWI-, FLAIR-, valamint kontroll-CT-képanyaga. Első sor: DWI-mérés a jobb ACM várható ellátási területén látott kóros diffúziógátlást mutató területekkel (piros nyíl). Második sor: PWI-mérés (Delay-Tmax) a jobb ACM M2 ágának területén mutatkozó kiterjedt perfúziós deficittel (piros keret). Harmadik sor: FLAIR-mérés, amellyel a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően már azonosítható magasabb jeladású terület (zöld nyíl). Negyedik sor: 24 órás kontroll-CT-vizsgálat képanyaga, amelyen a kóros diffúziógátlást mutató területeknek megfelelően demarkálódó hipodenzitás azonosítható (kék nyíl)

SE-OKK-NRT saját képanyag.

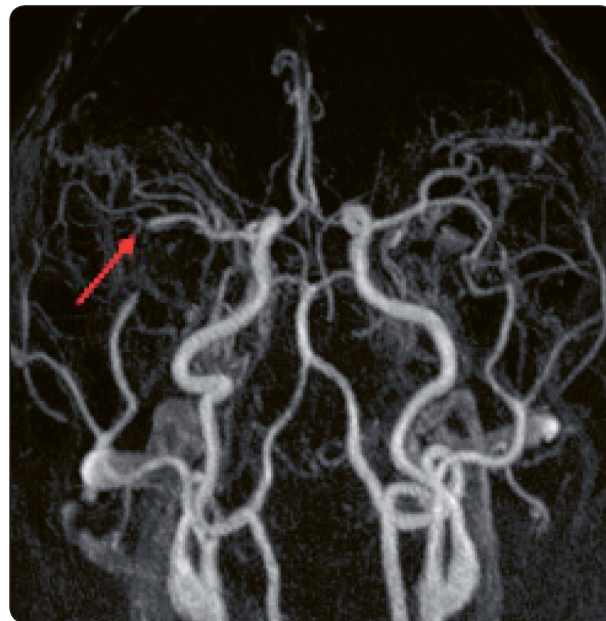
DWI: diffusion-weighted imaging, ACM: arteria cerebri media, PWI: perfusion-weighted imaging, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, CT: computer tomography

diffúziógátlást mutató területek már halványan magasabb jeladással ábrázolódtak (5. ábra harmadik sor). Az angiográfiás mérésen a jobb ACM M2 szakaszának elzáródását lehetett azonosítani (6. ábra). Neurológus, valamint intervenciókollégákkal egyeztetve IVT az időablakra tekintettel nem indult. A jelentős DWI/

PWI mismatch-re és a nagyér-elzáródásra tekintettel MT-t indikáltak, ami sikeres volt (TICI2c). Az MR-vizsgálatot 24 órával követő koponya-CT-vizsgálaton az eredeti, kóros diffúziógátlást mutató területek közül csak a jobb insularis corticalis-subcorticalis régióban látott laesio mutatott demarkálódó hipodenzitást (5. ábra negyedik sor). A beteg neurológiai tünetei részlegesen regrediáltak (NIHSS: 4 pont), emittálásakor önelátó volt.

Megbeszélés

A 2020. január 1-jén elkezdett, prospektív MRI First! projekt célja a modern stroke-ellátás paradigmaváltása, a stroke képpalkotó diagnosztikájában eddig alkalmazott CT/CTA helyett tünetkezdnet-orientált, speciális, diagnosztikus értékű MR-stroke-protokollokkal. Projektünket megelőzően CT/CTA alapú diagnosztikával az IVT időablaka 4,5 óra, az MT időablaka tünetképző előlő Willis-köri nagyér-elzáródás esetén 6 óra volt, a jelenleg is érvényes, 2017-es Stroke-irányelvgyűjtemény alapján⁸. Azonban egyre több vizsgálat hangsúlyozta az MRI szerepét a kiterjesztett időablakkal végzett IVT és MT elbírálásában, valamint a stroke-ot utánzó kórállapotok kizárásában¹⁵⁻¹⁷. Célunk az volt, hogy az általunk a nemzetközi irodalomban megjelent új irány-



6. ábra. A második eset MRI-angiográfiás képanyaga. Intravénás kontrasztanyag-bolus beadását követően készült MRI-angiográfiás mérés, amelyen a jobb ACM M2 szakaszának mentén kontrasztanyagtelődés-kiesés, elzáródás látható (piros nyíl)

SE-OKK-NRT saját képanyag.
ACM: arteria cerebri media

elvek, vizsgálatok alapján kifejlesztett MRI-stroke-protokollokkal kiszélesítsük a reperfüziós terápia időablakát, valamint a kezelésre alkalmas betegek körét, nem utolsósorban pedig stroke-ot utánzó kórállapotok esetén csökkenteni tudjuk a nem indokolt IVT-k és a szövődmények számát.

Feldolgozott adataink alapján (2020. 01. 01 – 2021. 05. 31.) 415, stroke iránydiagnózissal és 24 órán belüli tünetkezdettel érkező beteget vizsgáltunk. Ezen betegcsoportot a tünetkezdettől eltelt időt figyelembe véve tovább bontottuk 4,5 órán belüli tünetkezdettel, ébredési/ismeretlen tünetkezdettel, valamint ismert 4,5 órán túli tünetkezdettel érkező betegcsoportokra. Neurológus szakorvos indikációjára az ébredési stroke/ismeretlen tünetkezdettel érkező betegcsoportban az MRI alapján összesen 10 esetben, az ismert 4,5 órán túli tünetkezdettel érkező betegek között összesen 12 esetben lehetett reperfüziós terápiát indikálni.

Az MRI további előnye, hogy könnyebbé teszi a stroke-ot utánzó kórállapotok felismerését, és így az ezen esetekben indokolatlan IVT megelőzését (a stroke-ot utánzó kórállapot bizonyítása minden esetben a beteg részletes átvizsgálásához kötött, aminek az MRI fontos, de nem egyetlen alapkőve).

Összefoglalva, az MRI First! projekt eddigi eredményei alapján elmondható, hogy az általunk kidolgozott stroke-MRI-protokollal pontos információt kapunk az infarktus-mag és a perfúziós deficit méretéről és lokalizációjáról; a DWI/FLAIR-, valamint a DWI/PWI-különbség ismerete alapján kiszélesíthetjük az IVT, valamint a MT időablakát, így a reperfüziós terápiára potenciálisan alkalmas betegek körét; detektálhatjuk a szimptomás intracranialis vérzések kockázatát növelő állományi mikrovérzéseket; könnyebben felismerhetjük a stroke-ot utánzó kórállapotokat.

További céljaink között szerepel, hogy a 24 órás tünetkezdettel érkező, stroke iránydiagnózissal referált betegek részére az év minden napján 24 órán belül elérhető stroke-MR-ellátást tudjunk biztosítani. Célunk továbbá a kiterjesztett adatgyűjtés (demográfiai, komorbiditási adatok, a tünetkezdettől az ellátó helyre érkezésig eltelt idő, a beérkezéstől a képzőképzés kezdetéig tartó idő, a képzőképzés ideje, valamint a terápia megkezdéséig eltelt idő, a betegek állapotának szoros utánkövetése 24 órás kontroll-NIHSS és 90 napos mRs-értékekkel), ami nélkülözhetetlen egyrészt a minőségbiztosítás, másrészt az optimális betegszelekció meghatározása érdekében, a reperfüziós terápiára alkalmas betegek körének kiszélesítésében.

Vizsgálatunk további céljai közé tartozik a stroke-to-door (a tünetek kezdetétől a stroke-centrumba szállításig eltelt idő), a door-to-needle (a stroke-centrumba érkezéstől az IVT megkezdéséig eltelt idő), a door-to-puncture (a stroke-centrumba érkezéstől a MT megkezdéséig el-

telt idő) idők prospektív követése és rögzítése. Céljaink közé tartozik még a MT helyszínén esetlegesen elvégzett kiegészítő vizsgálatok tényének és eredményének rögzítése, a MT eredményességének regisztrálása.

Az MRI First! projekt során regisztráltuk a stroke-centrumba érkezéstől a képzőképzésig eltelt időt (medián 59 perc, IQR 36–97 perc). Egy korábbi tanulmányban, megfelelő infrastrukturális fejlesztéseket követően, a stroke-centrumba érkezéstől a képzőképzésig eltelt idő értékét 54 percről egészen 35 percre tudták csökkenteni³⁸. Projektünk céljai közé tartozik a képzőképzésig eltelt idő rövidítése, amivel hozzájárulhatunk az adekvát terápiaig eltelt idő rövidítéséhez is.

Limitációk

A COVID-pandémia által is befolyásolt humán és technikai korlátok miatt az elmúlt időszakban nem lehetett az év minden napján 24 órás MRI-ellátást biztosítani a 24 órán belüli tünetkezdett stroke-betegek részére. Ezen oknál fogva a fennmaradó időben a stroke iránydiagnózissal érkező betegek hagyományos CT/CTA-vizsgálatban részesültek a stroke-kivizsgálás részeként, ami vizsgálatunk alapján és ismerve a stroke cirkadián variációját³⁹, valószínűleg nem jelentős méretű, de mégis megemlíten-dő szelekciós torzítást okoz.

További limitáció, hogy a betegek kis része a jelenleg érvényes Területi Ellátási Kötelezettség miatt nem a Semmelweis Egyetem Neurológiai klinikáján került felvételre és vizsgálatra, ezért a betegek szoros utánkövetése megszakadt, ami szintén torzíthatja adatainkat.

Fontos megemlíteni, hogy vizsgálatunkban nem regisztráltuk az MT-végzés helyére érkezési időt, így a door-to-puncture időt, továbbá a MT előtt esetlegesen elvégzett kiegészítő vizsgálatok tényét sem.

Adatbázisunk nem tartalmazza azon betegek adatait, akik estében minden igyekezetünk ellenére sem sikerült diagnosztikus értékű MR-vizsgálatot végeztünk, ezért kiegészítő CT/CTA-vizsgálat volt szükséges. Prospektív vizsgálatunk további részét képezi ezen adatok regisztrálása.

Kiemelten fontos célunk vizsgáló kapacitásaink bővítése, valamint a társszakmákkal való szorosabb együttműködés kialakítása, ezáltal a fenti torzító tényezők minimalizálása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS – Köszönetünket szeretnénk kifejezni az SE Orvosi Képzőképző Klinika, az SE Neurológiai Klinika, az SE Sürgősségi Orvostani Klinika, valamint az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet valamennyi munkatársának, akik áldozatos munkáján alapulva az MRI First! projekt megvalósulhatott.

Irodalom

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41(1):12-85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>
2. Jones AT, O'Connell NK, David AS. Epidemiology of functional stroke mimic patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2020;27(1):18-26. <https://doi.org/10.1111/ene.14069>
3. Hatzitolios A, Savopoulos C, Ntaios G, Papadidaskalou F, Dimitrakoudi E, Kosmidou M, et al. Stroke and conditions that mimic it: a protocol secures a safe early recognition. *Hippokratia* 2008;12(2):98-102.
4. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Goyal N, Uchino K, Chang J, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015;46(5):1281-7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.009012>
5. Ture GB, Fischer P, Khatri U, Lobotesis P, Mazighi K, Schellinger M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal* 2019;4(1):6-12. <https://doi.org/10.1177/2396987319832140>
6. Vagal A, Wintermark M, Nael K, Bivard A, Parsons M, Grossman AW, et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke: Pearls and pitfalls for real-world use. *Neurology* 2019;93(20):888-98. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008481>
7. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2009;40(11):3646-78. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.192616>
8. Egészségügyi szakmai irányelv az akut ischaemiás stroke diagnosztikájáról és kezeléséről. *Ideggyogy Sz Proceedings* 2017;2(02):58-103.
9. Schlemm L, Endres M, Werring DJ, Nolte CH. Benefit of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with high cerebral microbleed burden. *Stroke*. 2020;51(1):232-9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.027633>
10. Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33(9):2206-10. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000026864.20339.cb>
11. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379(7):611-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
12. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):24-34. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9543>
13. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(1):207-19. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.1.1750207>
14. Calamante F, Christensen S, Desmond PM, Ostergaard L, Davis SM, Connelly A. The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI. *Stroke* 2010;41(6):1169-74. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.580670>
15. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
16. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, 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):708-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
17. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380(19):1795-803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
18. Powers WJ, Rabinstein A, Ackerson T, Adey 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):344-418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
19. Gargano JW, Wehner S, Reeves MJ. Presenting symptoms and onset-to-arrival time in patients with acute stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(6):494-502. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.022>
20. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(4):299-309. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70044-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70044-9)
21. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019;14(5):483-90. <https://doi.org/10.1177/1747493019840938>
22. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019;394(10193):139-47. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31053-0)
23. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6(1):I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
24. Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(8):e286-92. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016>
25. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 2011;76(19):1662-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318219fb30>
26. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002;33(4):988-93. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000014585.17714.67>
27. Rai AT, Seldon AE, Boo S, Link PS, Domico JR, Tarabishy AR, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg* 2017;9(8):722-6. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012515>
28. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00163-x)
29. Schieda N, Blaichman J, Costa A, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 2018;5. <https://doi.org/10.1177/2054358118778573>

30. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama* 2004;292(15):1823-30. <https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1823>
31. Kumar N. Neuroimaging in superficial siderosis: an in-depth look. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(1):5-14. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1628>
32. Oviagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319-29. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0053-1>
33. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082-90. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
34. Folyovich A, Vastagh I, Kéri A, Majoros A, Kovács KL, Ajtay A, et al. Living standard is related to microregional differences in stroke characteristics in Central Europe: the Budapest Districts 8-12 Project. *International journal of public health* 2015;60(4):487-94. <https://doi.org/10.1007/s00038-015-0674-y>
35. Hurford R, Li L, Lovett N, Kubiak M, Kuker W, Rothwell P. Prognostic value of “tissue-based” definitions of TIA and minor stroke: Population-based study. *Neurology* 2019;92(21):2455-61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007531>
36. Liberman AL, Prabhakaran S. Stroke Chameleons and Stroke Mimics in the Emergency Department. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(2):15. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0727-0>
37. McClelland G, Rodgers H, Flynn D, Price CI. The frequency, characteristics and aetiology of stroke mimic presentations: a narrative review. *Eur J Emerg Med* 2019;26(1):2-8. <https://doi.org/10.1097/mej.0000000000000550>
38. Nolte C, Malzahn U, Kühnle Y, Ploner C, Müller-Nordhorn J, Möckel M. Improvement of door-to-imaging time in acute stroke patients by implementation of an all-points alarm. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2013;22(2):149-53. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.004>
39. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998;29(9):1873-75. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.9.1873>