

Valoración de las técnicas de imagen en la determinación de la penumbra isquémica en pacientes con ictus isquémico agudo

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Alexandre Soler Perromat, Oscar Chirife Chaparro, Napoleón Macías Rodríguez, Federico Zarco Contreras, Jordi Blasco Andaluz, Juan Macho Fernández

Objetivos Docentes

- Definir el concepto de penumbra isquémica.
- Describir las distintas modalidades propuestas para determinar el parénquima infartado y la penumbra isquémica basadas en técnicas de imagen.
- Discutir las posibles ventajas y limitaciones de cada una de ellas.
- Presentar ejemplos de casos con las técnicas descritas.

Revisión del tema

Introducción.

En el contexto del ictus agudo, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la recanalización del vaso representa uno de los principales factores pronósticos (1).

Para el tratamiento con trombolisis endovenosa, la ventana terapéutica se basa en el tiempo de evolución (con el límite de 4,5 horas)(2).

Así mismo la evidencia reciente en estudios randomizados acerca del tratamiento endovascular ha demostrado la utilidad de la trombectomía mecánica en pacientes adecuadamente seleccionados, con cifras de buen pronóstico funcional que dependen, entre otras variables, del tiempo hasta la recanalización (3).

Sin embargo, independientemente del tiempo de evolución del ictus, de la presencia de infarto establecido o del territorio comprometido, la detección de tejido en riesgo potencialmente salvable representa actualmente un aspecto primordial a la hora de decidir el manejo terapéutico de éstos pacientes (4).

Las pruebas de imagen cuentan con un papel relevante no sólo en la confirmación de la sospecha de ictus isquémico agudo y de su localización, sino también en la determinación del volumen de tejido cerebral infartado y del tejido en riesgo. En este sentido, han permitido la selección de pacientes candidatos a terapias específicas de recanalización con trombectomía mecánica y se han utilizado con la finalidad de ampliar la ventana terapéutica para la administración del factor activador tisular del plasminógeno (rTPA) (5).

La penumbra isquémica.

La oclusión de una arteria cerebral desencadena una serie de complejos mecanismos fisiopatológicos. Inicialmente el centro del área comprometida desarrolla un infarto con daño neuronal irreversible, lo que se conoce como “core isquémico”. Sin embargo, el área adyacente al mismo todavía presenta cierto flujo proveniente de vasos colaterales, aunque exista fallo neuronal, lo que se denomina como tejido en riesgo o penumbra isquémica. El área de penumbra isquémica presenta un comportamiento dinámico en el tiempo (4). Si no se recanaliza el vaso, el núcleo del infarto crecerá progresivamente y reemplazará al tejido en penumbra. En cambio, si se recanaliza de forma precoz se puede evitar que este tejido hipoperfundido quede dañado de forma irreversible ([Fig. 1](#)). Debido a este hecho, el objetivo de las terapias de reperfusión es “rescatar” el tejido amenazado en el menor tiempo posible.

Concepto de “mismatch” como aproximación al abordaje del paciente.

La desproporción o diferencia entre el área infartada y el tejido en riesgo o penumbra isquémica es lo que se denomina como mismatch.

Diversos estudios como el DEFUSE o EPITHET han sugerido que la presencia de una gran zona de penumbra isquémica con un núcleo o “core” del infarto de pequeño tamaño (gran mismatch) se relaciona con una mejor respuesta a las terapias de recanalización y con un menor volumen final de infarto (5). Debido a estas premisas, es necesario disponer de técnicas de imagen que permitan delimitar correctamente el núcleo del infarto y la penumbra isquémica, con el fin de poder decidir cuál es el tratamiento más adecuado y prever el pronóstico de los pacientes.

Técnicas de imagen en la valoración del ictus agudo.

Tomografía computerizada (TC).

TC sin contraste:

Por su amplia disponibilidad, corto tiempo de adquisición y seguridad, la TC ha sido tradicionalmente la técnica de imagen de primera línea en la evaluación del ictus isquémico agudo (6). Además excluye cor

elevada seguridad la presencia de sangrado y en ocasiones la existencia de lesiones que puedan simular ictus, como puede ser un tumor o una hemorragia intracraneal (7).

En la fase aguda del ictus, el edema citotóxico ocasiona una pérdida de la diferenciación cortico-subcortical y un borramiento de los surcos cerebrales, componiendo los cambios isquémicos precoces. Además en ocasiones permite identificar la presencia de un arteria intracraneal hiperdensa que se relaciona con la presencia de un trombo agudo ([Fig 2](#)).

Angio-TC:

Se trata de una técnica mínimamente invasiva que requiere una rápida inyección de contraste intravenoso y la realización de cortes finos helicoidales, obteniendo imágenes en fase arterial. Permite cubrir la región desde el arco aórtico hasta el polígono de Willis en una única adquisición con excelente resolución espacial isotrópica y en corto lapso de tiempo. Mediante reconstrucciones multiplanares y imágenes en máxima intensidad de proyección (MIP) podemos obtener imágenes de la circulación intra y extracraneal de una calidad diagnóstica comparable a la angiografía convencional (6). De este modo se obtiene información sobre el arco aórtico, la tortuosidad de los vasos extracraneales y la anatomía de la bifurcación carotídea, lo cual es de gran ayuda si se va a realizar el tratamiento endovascular (16).

TC perfusión:

La TC de perfusión se apoya en la velocidad de los TC helicoidales modernos que permiten trazar de forma secuencial la llegada y el lavado de un bolus de contraste intravenoso al parénquima cerebral. La relación entre la concentración de contraste y la atenuación de la imagen tomográfica en un píxel determinado es lineal. Por ello, el análisis de la densidad de la señal durante el paso del contraste proporciona información sobre la perfusión cerebral. Se generan entonces, tras el post-procesado de las imágenes por diversos métodos matemáticos, datos paramétricos generalmente presentados en forma de mapas de colores (4). Los mapas más frecuentemente utilizados actualmente en la práctica clínica son:

- Volumen sanguíneo cerebral (CBV): Consiste en el volumen sanguíneo por unidad de masa cerebral y se define como la integral bajo la curva de atenuación.
- Flujo sanguíneo cerebral (CBF): Refleja el volumen de sangre que fluye por unidad de masa cerebral en un intervalo de tiempo de 1 minuto.
- Tiempo de tránsito medio (MTT): Muestra la diferencia de tiempo entre la llegada del flujo arterial y la salida del flujo venoso, representando una medida del paso de contraste a través de los vasos de la microcirculación cerebral.
- Tiempo hasta el pico (TTP): Indica el tiempo que hay entre la administración de contraste y el punto de mayor atenuación del píxel.

Resonancia magnética (RM).

La RM es un método ampliamente utilizado en la práctica clínica en el manejo del ictus agudo, entre otras cosas por que es superior a la TC sin contraste para detección de cambios isquémicos precoces, infartos lacunares de pequeño tamaño y en la valoración de lesiones de fosa posterior (4, 18). Las secuencias mas comúnmente utilizadas en el contexto agudo son:

- Secuencia FLAIR: En esta secuencia los cambios isquémicos establecidos se muestran como una lesión hiperintensa, sobre todo en las primeras 3 a 8 horas del cuadro ([Fig. 3](#)). El FLAIR es altamente sensible en detectar hemorragia subaracnoidea y trombosis venosa. Ambas secuencias son útiles para detectar infartos antiguos y la presencia de enfermedad de pequeño vaso asociada.

- **Secuencias de Difusión (DWI):** La isquemia cerebral provoca una disrupción en el metabolismo energético cerebral, alterando de las bombas iónicas celulares, causando un edema citotóxico que se mostrará en esta secuencia como un área hiperintensa debido a la restricción en la difusión. Es el método más sensible para la detección de tejido isquémico en la fase aguda, isquemia que puede ser reversible si se recanaliza a tiempo el vaso ocluido.
- **Angio-RM “time of flight” (TOF):** Es la técnica más utilizada debido a la rapidez de adquisición y a que no necesita administración de contraste endovenoso. Esta secuencia distingue el flujo vascular del resto del volumen de tejido cerebral. El tejido estacionario mostrará una baja señal, mientras que la sangre en movimiento mostrará una señal elevada, que es proporcional a la velocidad sanguínea.
- **Secuencias de Perfusión (PWI):** Estima la perfusión capilar del tejido cerebral. El método más utilizado se base en secuencias T2*. Con este método, el paso de un bolus de contraste intravenoso paramagnético produce cambios una caída no lineal de la señal con la que se crean curvas hemodinámicas de intensidad de señal y tiempo. Los mapas paramétricos generados son superponibles a los de la TC de perfusión.
- **Secuencias T2 Eco-gradiente y secuencias de susceptibilidad magnética:** Son secuencias muy sensibles a los cambios en el campo magnético por sustancias paramagnéticas. En el contexto de ictus se utilizan en la detección de hemorragia intracranial, incluso microsangrados, y en algunos casos permiten la identificación de la ubicación, extensión y características de un trombo intraarterial ([Fig. 4](#)).

Tomografía por emisión de positrones (PET).

Se trata de una técnica que permite determinar la relación entre el flujo sanguíneo cerebral y ciertos parámetros del metabolismo cerebral del oxígeno, como la fracción de extracción de oxígeno. Es de gran utilidad dentro del ámbito de la investigación en el ictus agudo, además de permanecer hoy en día como el método “gold-standard” en la medición del flujo sanguíneo cerebral.

¿Cómo se determina el “mismatch”?

Existen diversos métodos válidos para determinar la extensión de la penumbra isquémica, así como la presencia o no de un “mismatch”. Algunas de estas modalidades se basan únicamente en las técnicas de imagen, mientras que otras se fundamentan en la correlación radiológica con la clínica neurológica del paciente.

MISMATCH CLÍNICO-RADIOLÓGICO.

Se basa en la utilización de un método de imagen para cuantificar el core isquémico (habitualmente TC sin contraste o DWI de la RM) y de la evaluación clínica para la determinación del tejido en riesgo.

La escala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) ([Fig. 5](#)) divide el territorio de la arteria cerebral media en 10 segmentos y resta un punto por cada uno de ellos que presente cambios isquémicos precoces (que se corresponde con el parénquima que presenta una hipodensidad sutil o una pérdida de la diferenciación cortico-subcortical en la imagen). De este modo se puede realizar una estimación de la extensión del tejido cerebral con cambios isquémicos precoces, que conforma el núcleo o core del infarto (16). Esta escala es aplicable tanto en una TC sin contraste como en las secuencias de difusión de la RM.

Para determinar la extensión del tejido cerebral en penumbra isquémica el examen clínico se realiza utilizando la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ([Fig. 6](#)). La puntuación en dicha escala nos aporta una aproximación de la cantidad de tejido alterado funcionalmente debido a la

hipoperfusión, pero que es potencialmente salvable, a excepción del núcleo del infarto representado en la puntuación de la escala ASPECTS ([Fig. 7](#) y [Fig. 8](#)).

Las ventajas más destacables de esta modalidad son su rapidez, bajo coste y amplia disponibilidad de las pruebas de imagen (sobre todo la TC) (13).

Como principal desventaja cabe destacar la escala NIHSS puede sobreestimar de forma sistemática el tejido hipoperfundido debido a la diáquisis o subestimarla si una parte de dicho tejido mantiene su función. Por otra parte, la correlación entre la puntuación en la escala y el volumen cerebral hipoperfundido en el caso de los infartos lacunares es pobre (14). Existe un amplio espectro de patologías que simulan la clínica de un infarto cerebral agudo (simuladores de ictus o “stroke mimics”), que pueden llegar a suponer del 9 al 30% de los casos con sospecha inicial de ictus y que en algunas ocasiones son difícilmente diferenciables si no se realiza una técnica de imagen multimodal (15). No establece un diagnóstico definitivo de ictus puesto que no se confirma la oclusión del vaso intracraneal a través de la imagen y tampoco nos aporta información sobre el grado de colateralidad en el territorio afectado.

MISMATCH BASADO EN TC.

Mismatch TC sin contraste-AngioTC:

En los recientes ensayos clínicos que tratan sobre la eficacia del tratamiento endovascular del ictus, la TC sin contraste asociada al Angio-TC fue en todos ellos la técnica de imagen utilizada como herramienta diagnóstica y como guía en la elección de los pacientes tributarios de tratamiento endovascular (a excepción del ensayo EXTEND-IA, en el cual se añadió el estudio de la perfusión cerebral) (13).

Se determinará el núcleo del infarto a través de la escala ASPECTS, del mismo modo que se ha explicado en la técnica anterior (16).

El tejido en penumbra isquémica queda definido según la localización de la oclusión del vaso. Se estima que distalmente al trombo, el tejido irrigado por el vaso ocluido se encontrará hipoperfundido, aunque es potencialmente salvable si se repermeabiliza de forma precoz ([Fig. 9](#) y [Fig. 10](#)).

Se trata de una técnica rápida y ampliamente disponible que permite demostrar en la mayoría de los casos la presencia y la localización de la oclusión arterial. Aporta información relevante sobre la anatomía vascular y el grado de colateralidad en el tejido hipoperfundido. Por todo ello el Angio-TC es una técnica adecuada en el manejo agudo del ictus, que además aporta información relevante para la realización del tratamiento endovascular.

Como desventajas cabe remarcar que es necesaria la administración de contraste yodado, con los inconvenientes que puede conllevar, los cuales pueden ser de mayor relevancia en el ictus agudo puesto que a veces no dispondremos del perfil de alergias del paciente ni de su función renal actualizada (17).

Mismatch con TC de perfusión (TCP):

El mapa de CBV es el que se utiliza más ampliamente en la práctica clínica para determinar el core del infarto. Diversos estudios han mostrado resultados similares a los obtenidos con técnicas de difusión (DWI) en resonancia magnética. Aparentemente los valores inferiores a 2 mL/ 100 g son los que se relacionan con más fiabilidad al área infartada (11,12).

Para la determinación de la penumbra isquémica se utilizan tanto mapas de tiempo (TTP y MTT, entre otros) como mapas de flujo y volumen sanguíneo cerebral (CBF y CBV). No existen valores absolutos

pero varios autores proponen como límite una diferencia de alrededor de 150% con respecto al lado contralateral como un valor útil para determinar el tejido en riesgo (12)([Fig. 11 y Fig. 12](#)).

Una de las principales desventajas de la TCP es la falta de estandarización de los umbrales para determinar la diferencia entre el core y la penumbra, así como la heterogeneidad que existe entre los diferentes softwares para el post-procesado. Este hecho dificulta la homogeneización de los valores umbrales entre diferentes centros hospitalarios. El estado hemodinámico y la presencia de estenosis extracraneales también pueden influir negativamente en el resultado de los estudio de TCP (10). De mismo modo que en el Angio-TC, es necesaria la administración de contraste iodado, con las desventajas que puede conllevar.

MISMATCH BASADO EN RM.

Existen varios métodos para valorar el área de penumbra isquémica con RM. Por el contrario, el volumen del core isquémico se determina en casi todos los casos mediante las secuencias potenciadas en difusión. En esta sección describiremos los métodos más comúnmente utilizados en la práctica clínica:

- **Perfusión/Difusión (PWI/DWI):** Al igual que en el caso de la TCP el tejido en riesgo se mide utilizando los mapas paramétricos de tiempo. También presenta los mismos inconvenientes en cuanto a la presencia de artefactos debidos al movimiento o a alteraciones en la función cardíaca (4, 19). ([Fig. 13](#)).
- **Angio RM/Difusión:** En esta modalidad el área de penumbra está determinada por el sitio de oclusión vascular, siendo el tejido en riesgo el territorio de la arteria ocluida. Algunos estudios indican que es superponible a la valoración mediante estudios de perfusión, pero más rápida y sin los inconvenientes de éstos (20, 21).
- **FLAIR/Difusión:** No es propiamente un método para determinar el tejido en riesgo. Se ha propuesto su utilización en pacientes con ictus de tiempo de evolución desconocido con el fin de determinar que pacientes se hallan en ventana terapéutica para la administración de rTPA. (22). Se basa en la teoría de que el tejido infartado presenta hiperseñal tanto en DWI como en FLAIR, mientras que el tejido isquémico pero no infartado no presenta hiperseñal en FLAIR. Aunque se ha utilizado en diferentes estudios, se han reportado cifras moderadas de sensibilidad y especificidad y un bajo valor predictivo negativo (23).
- **Suceptibilidad magnética/Difusión (SWI/DWI):** En el contexto del ictus agudo la oclusión arterial lleva la hipoxia y al consecuente aumento de la deoxiemoglobina en el sistema venoso. Esto es detectable por la secuencia SWI en forma de caída de la señal en las venas del territorio afectado. El territorio en riesgo correspondería a toda el área con disminución de la señal vascular en el estudio con venografía (24).

MISMATCH BASADO EN PET:

En esta técnica, el umbral de flujo sanguíneo cerebral por debajo del cual se considera que el infarto es irreversible es de 8 a 12 mL/100g de tejido por minuto, mientras que el tejido cerebral con unos valores de perfusión bajos, pero superiores a este límite, tiene una elevada probabilidad de convertirse en un infarto irreversible si la reperfusión no se realiza de forma precoz (8). Por lo tanto, en esta modalidad el tejido en penumbra isquémica mostrará una disminución del flujo sanguíneo cerebral, aunque por encima del umbral de isquemia irreversible, asociado a un aumento de la fracción de extracción de oxígeno, que representa el porcentaje de oxígeno extraído desde un aporte sanguíneo determinado.

Los principales inconvenientes de esta técnica son su disponibilidad limitada en el uso clínico rutinario, la complejidad en su interpretación, el elevado tiempo necesario para la adquisición de las imágenes y su

alto coste. Por estos motivos, el PET es de gran utilidad en el ámbito de la investigación pero no permite su utilización actualmente en el manejo del ictus agudo (9).

Imágenes en esta sección:

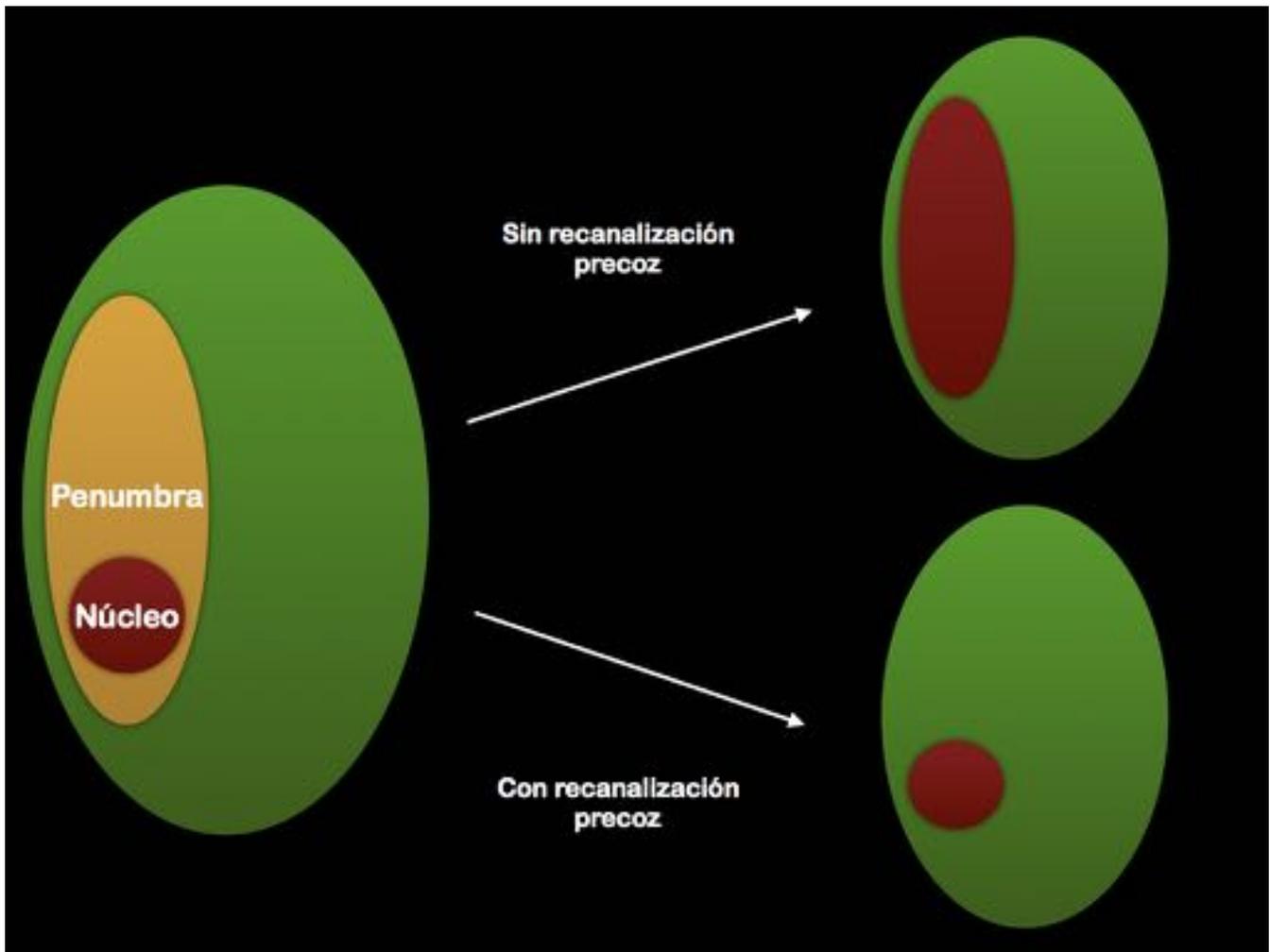


Fig. 1: Esquema del concepto de núcleo del infarto y de la penumbra isquémica. Se aprecia la posible evolución del proceso en el caso de que se produzca o no la recanalización del vaso ocluido.



Fig. 2: Varón de 71 años con clínica de ictus agudo. Se observa una hiperdensidad del segmento M1 de la ACMI (Círculo rojo), indicativo de la presencia de un trombo agudo.

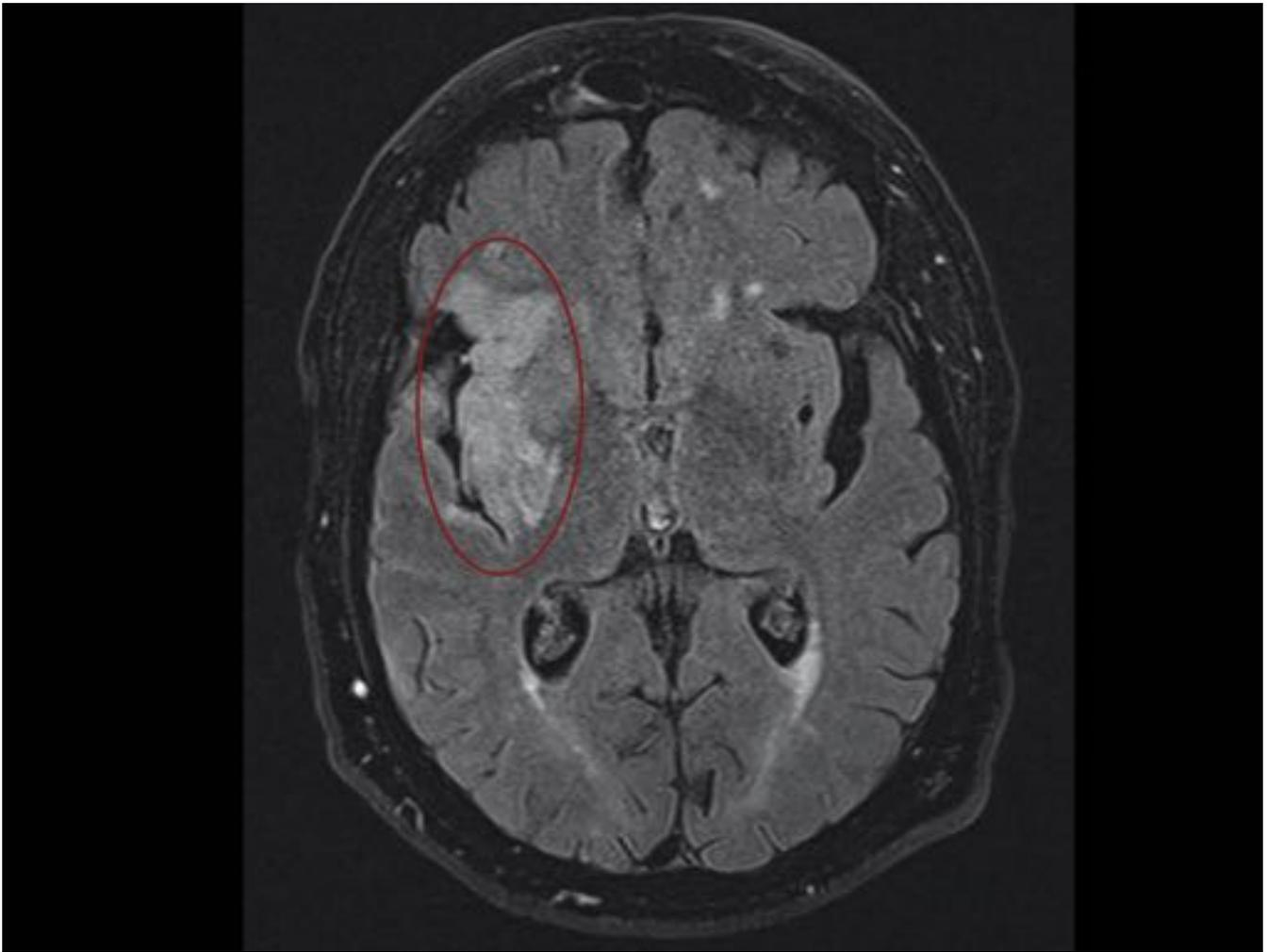


Fig. 3: Varón de 74 años con ictus agudo. En la secuencia FLAIR se observa una hiperintensidad en la región insular derecha (Círculo rojo) en relación al infarto isquémico agudo establecido.

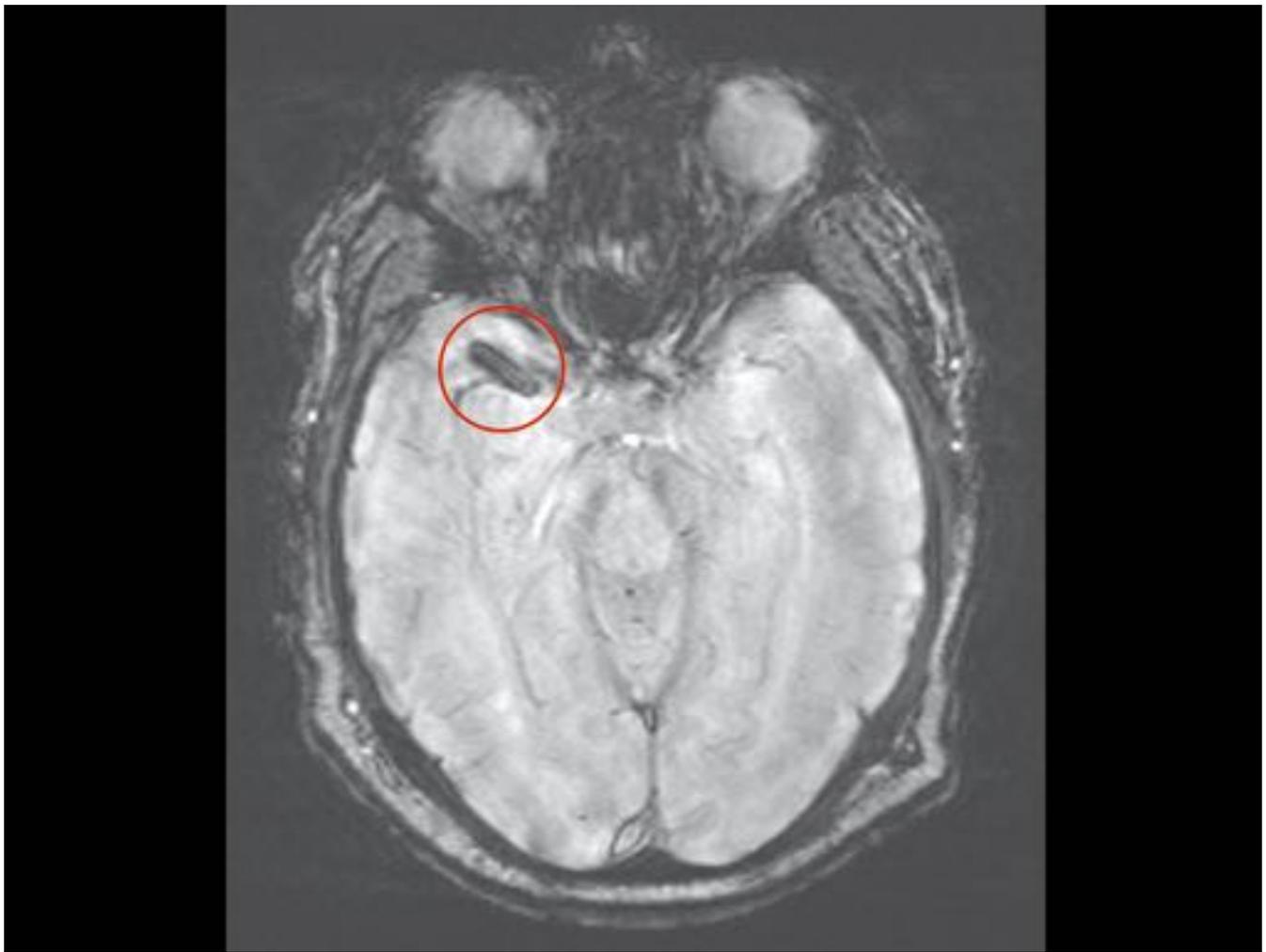


Fig. 4: En la secuencia de susceptibilidad magnética identificamos una alteración de la señal (Círculo rojo) compatible con la presencia de un trombo en el segmento M1 de la ACMD.

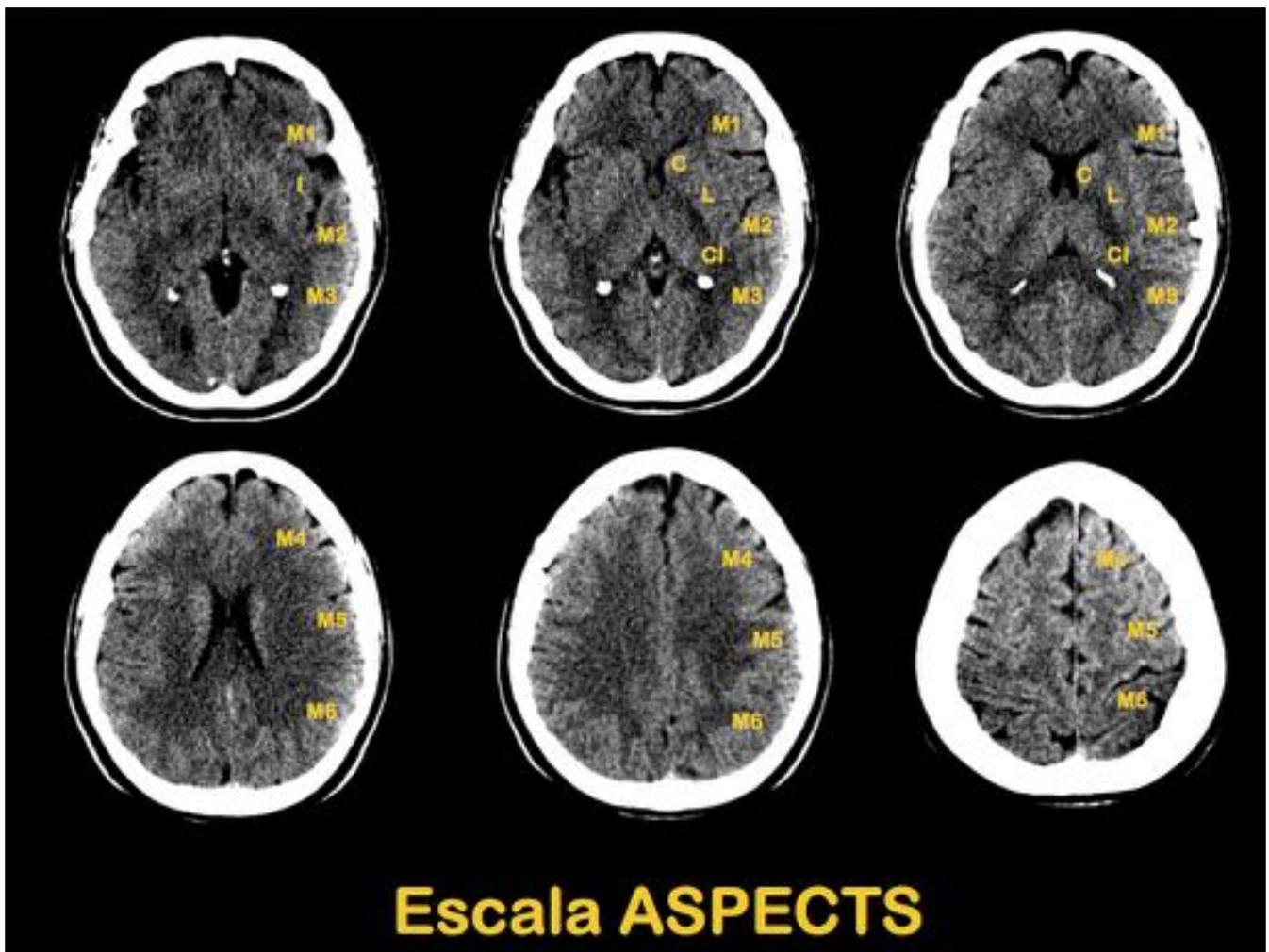


Fig. 5: Escala ASPECTS.

Escala NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.		
Nivel de conciencia	• Alerta	0
	• Somnolencia	1
	• Obnubilación	2
	• Coma	3
Preguntas verbales	• Ambas respuestas son correctas	0
	• Una respuesta correcta	1
	• Ninguna respuesta correcta	2
Órdenes motoras	• Ambas respuestas son correctas	0
	• Una respuesta correcta	1
	• Ninguna respuesta correcta	2
Mirada conjugada	• Normal	0
	• Paresia parcial de la mirada	1
	• Paresia total o desviación forzada	2
Campos visuales	• Normal	0
	• Hemianopsia parcial	1
	• Hemianopsia completa	2
	• Ceguera bilateral	3
Paresia facial	• Normal	0
	• Paresia leve (asimetría al sonreír)	1
	• Parálisis total de músc. facial inferior	2
	• Parálisis total de músc. facial superior e inferior	3
Función motora de extremidades superiores	• Mantiene la posición 10"	0
	• Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama	1
	• Claudica y toca la cama en menos de 10"	2
	• Hay movimiento pero no vence gravedad	3
	• Parálisis completa	4
	• Extremidad amputada o intrombizada	5
Función motora de extremidades inferiores	• Mantiene la posición 5"	0
	• Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama	1
	• Claudica y toca la cama en menos de 5"	2
	• Hay movimiento pero no vence gravedad	3
	• Parálisis completa	4
	• Extremidad amputada o intrombizada	5
Ataxia	• Normal	0
	• Ataxia en una extremidad	1
	• Ataxia en dos extremidades	2
Sensibilidad	• Normal	0
	• Leve o moderada hipostesia	1
	• Anestesia	2
Lenguaje	• Normal	0
	• Afasia leve o moderada	1
	• Afasia grave, no posible entenderse	2
	• Afasia global o en coma	3
Disartria	• Normal	0
	• Leve, se le puede entender	1
	• Grave, ininteligible o anartria	2
	• Intubado. No puntaje	5
Extinción e Inatención	• Normal	0
	• Inatención/extinción en una modalidad	1
	• Inatención/extinción en más de una modalidad	2

Fig. 6: Escala NIHSS.



Fig. 7: Varón de 84 años con ictus agudo que presenta una puntuación en la escala NIHSS de 16. En la TC basal únicamente se observa un discreto borramiento del núcleo lenticular izquierdo. Mismatch significativo.

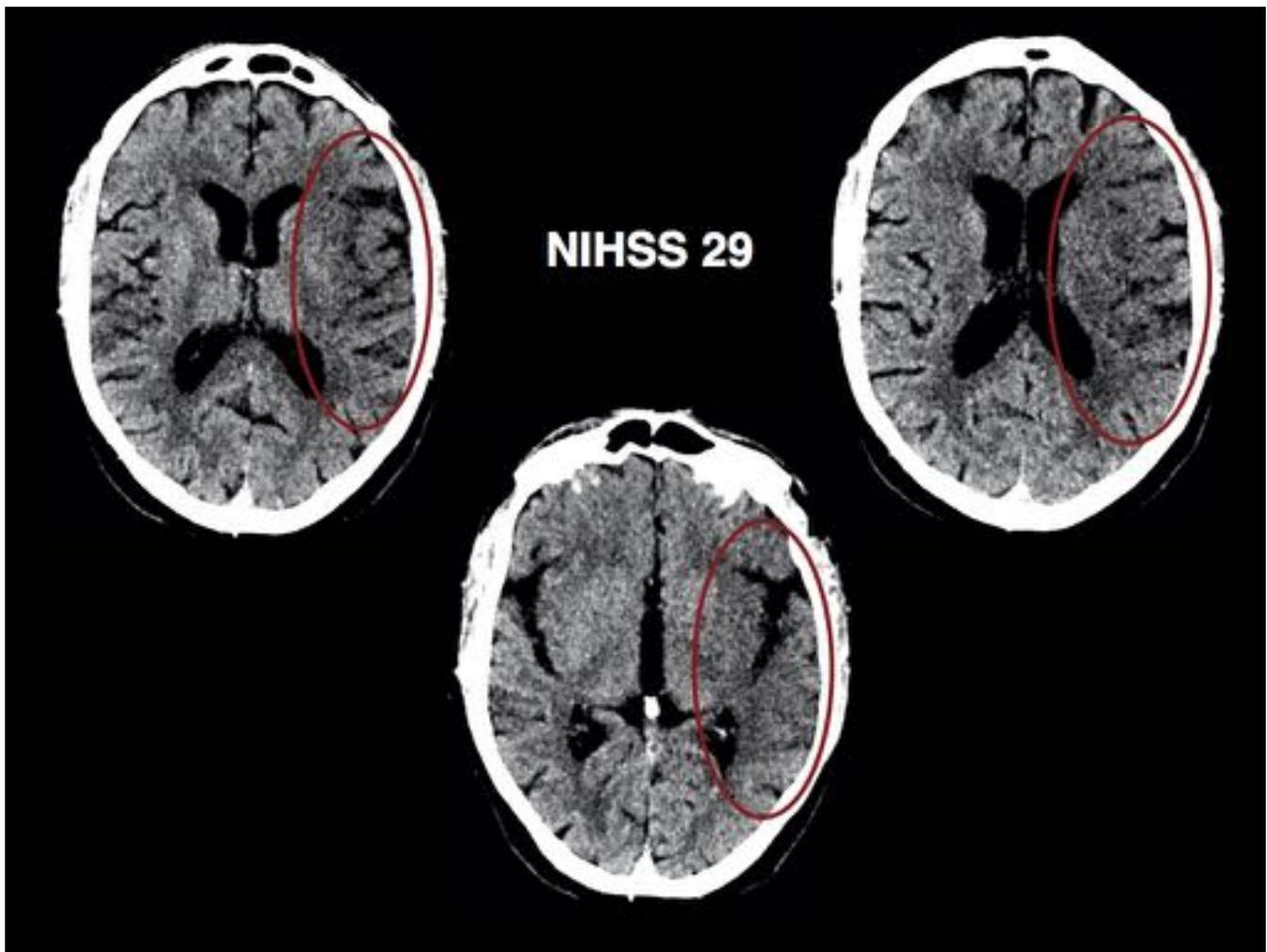


Fig. 8: Varón de 71 años con ictus agudo que presenta una puntuación en la escala NIHSS de 29. En la TC basal se observa una pérdida de la diferenciación cortico-subcortical insular y parietotemporal extensa, así como un borramiento del núcleo lenticular (ASPECTS 5). No hay un mismatch significativo.

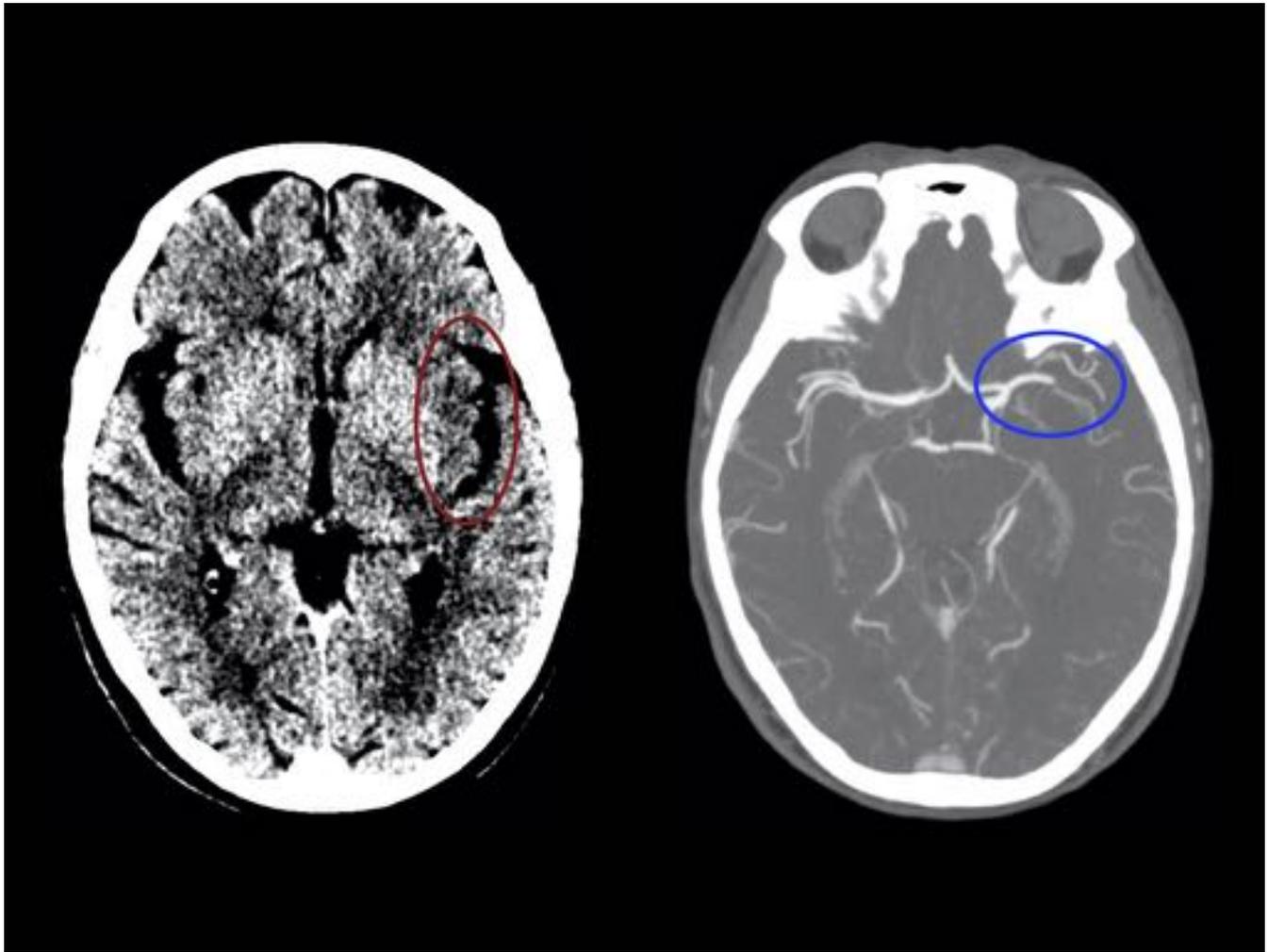


Fig. 9: Mujer de 75 años con ictus. En la TC basal únicamente se observa una pérdida de la diferenciación cortico-subcortical insular izquierda (Círculo rojo)(ASPECTS 9). En el Angio-TC se identifica una oclusión a nivel del segmento M1 de la ACMI (Círculo azul). Mismatch significativo.

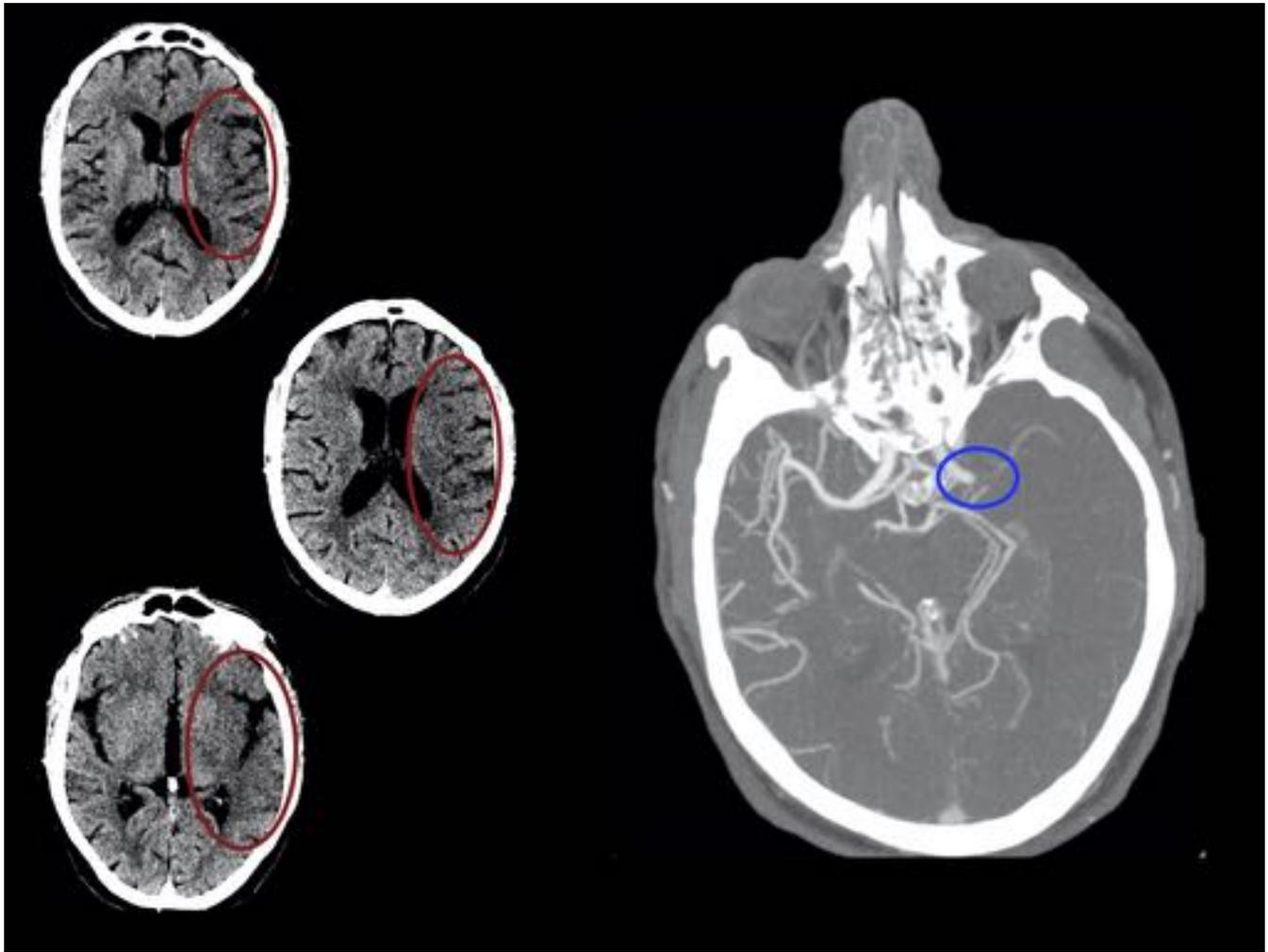


Fig. 10: Varón de 71 años con ictus agudo. En la TC basal se observa una pérdida de la diferenciación cortico-subcortical insular y parietotemporal extensa, así como un borramiento del núcleo lenticular (Círculo rojo) (ASPECTS 5). En el Angio-TC se identifica una oclusión a nivel del segmento M1 de la ACMI (Círculo azul). No hay un mismatch significativo.

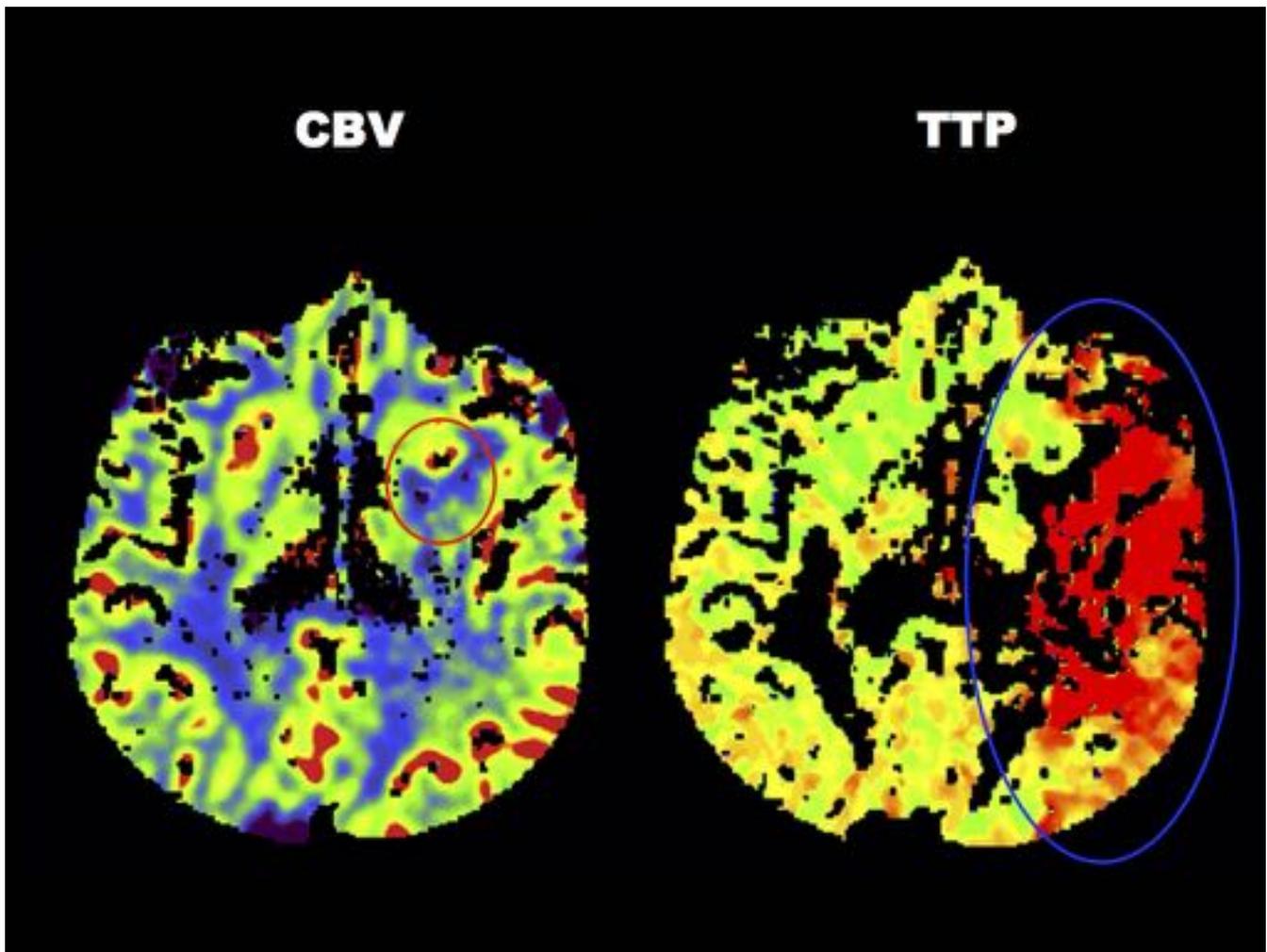


Fig. 11: Varón de 84 años con ictus agudo. Caída del volumen cerebral en región lenticular izquierda (Círculo rojo). Retraso del TTP en todo el territorio de la ACMI (Círculo azul). Mismatch significativo.

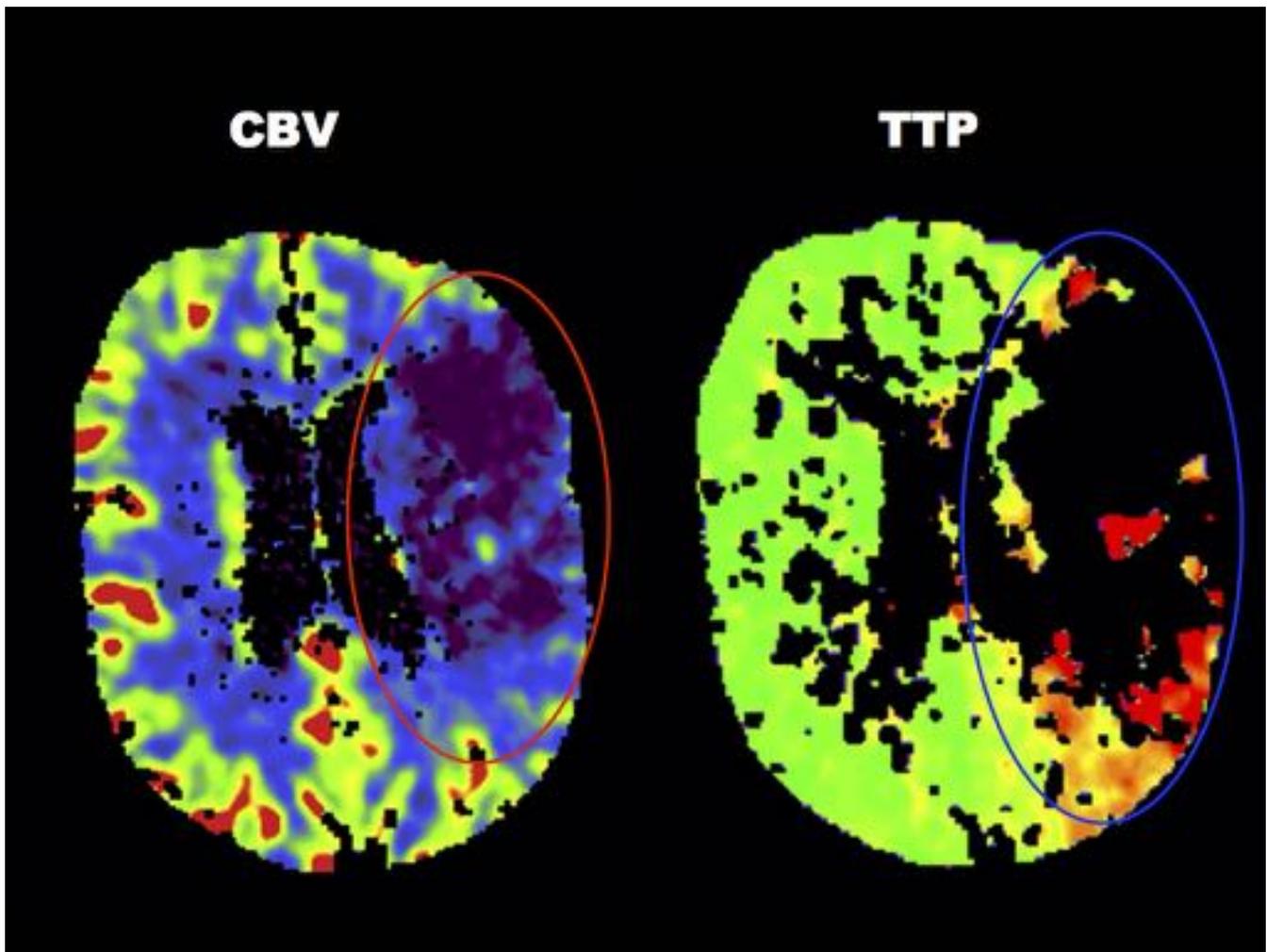


Fig. 12: Varón de 71 años con ictus agudo. Extensa área de retraso en los mapas de TTP que afecta todo el territorio de la ACMI (Círculo azul), con una caída del volumen cerebral de una extensión prácticamente superponible (Círculo rojo). No hay mismatch significativo.

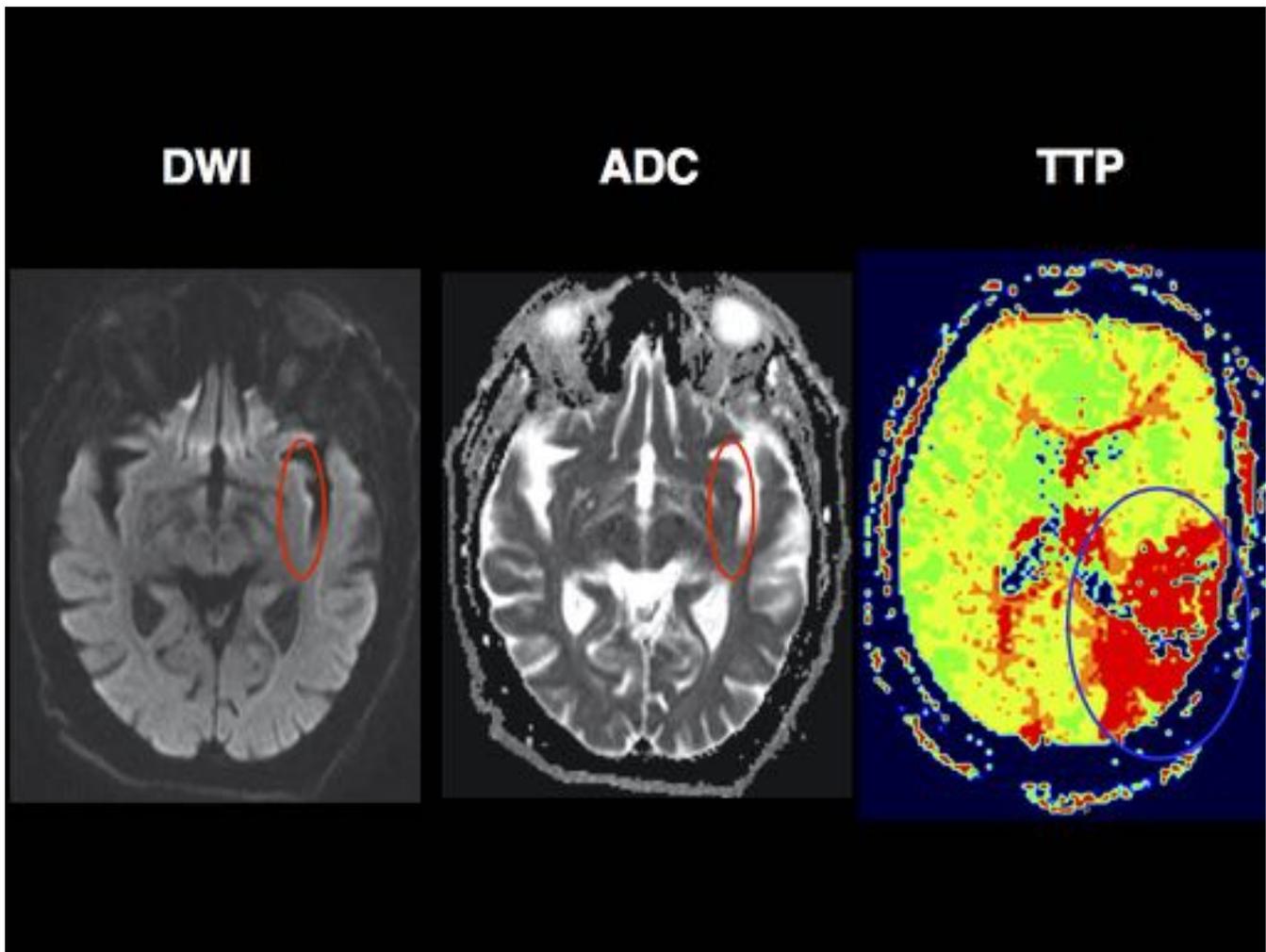


Fig. 13: Mujer de 76 años que acude a nuestro centro con clínica de ictus agudo. Dada la alergia al contraste yodado y al tiempo de inicio de la clínica incierto se realiza RM multimodal. En las secuencias DWI y ADC únicamente se observa una mínima restricción en ínsula izquierda (Círculo rojo). En las secuencias de perfusión se identifica un retraso del TTP en el territorio superficial posterior de la ACMI (Círculo azul). Mismatch significativo.

Conclusiones

La presencia y extensión del área de penumbra isquémica es de gran importancia a la hora de decidir el manejo terapéutico del paciente con ictus isquémico agudo, así como lo es el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización del vaso ocluido. Esto cobra una mayor relevancia tras la evidencia reciente sobre la utilidad del tratamiento endovascular en pacientes adecuadamente seleccionados.

Existen varias modalidades de imagen válidas para determinar la extensión de la penumbra y la presencia o no de un mismatch significativo. La mejor aproximación al paciente con ictus isquémico agudo parece ser un estudio multimodal.

La elección de la modalidad de imagen a utilizar dependerá principalmente de la disponibilidad y de la experiencia de cada centro.

Bibliografía / Referencias

1. Lees KR, Luhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–1703.
2. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:000-000.
3. Jovin TG, Chamorro A, Davalos A. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306.
4. Ebinger M, De Silva DA, Christensen S, Parsons MW, Markus R, Donnan GA, Davis SM. *J Clin Neurosci*. 2009 Feb;16(2):178-87.
5. Rosso, C., & Samson, Y. (2014). The ischemic penumbra: the location rather than the volume of recovery determines outcome. *Current opinion in neurology*,27(1), 35-41.
6. Leiva-Salinas C, Wintermark M. Imaging of Ischemic Stroke. *Neuroimaging clinics of North America*. 2010;20(4):455-468. doi:10.1016/j.nic.2010.07.002.
7. Birenbaum D, Bancroft LW, Felsberg GJ. Imaging in Acute Stroke. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2011;12(1):67-76.
8. Sobesky J. Refining the mismatch concept in acute stroke: lessons learned from PET and MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2012;32(7):1416-1425.
9. Hirano, T. Searching for Salvageable Brain: The Detection of Ischemic Penumbra Using Various Imaging Modalities? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014; 23(5), 795–798.
10. Best, A. C., Acosta, N. R., Fraser, J. E., Borges, M. T., Brega, K. E., Anderson, T., ... & Bert, R. J. (2012). Recognizing false ischemic penumbras in CT brain perfusion studies. *Radiographics*, 32(4), 1179-1196.
11. Wintermark, M., Flanders, A. E., Velthuis, B., Meuli, R., Van Leeuwen, M., Goldsher, D., ... & Anderson, J. (2006). Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke*, 37(4), 979-985.
12. Tan, J. C., Dillon, W. P., Liu, S., Adler, F., Smith, W. S., & Wintermark, M. (2007). Systematic comparison of perfusion-CT and CT-angiography in acute stroke patients. *Annals of neurology*, 61(6), 533-543.
13. Menon BK, Goyal M. Imaging Paradigms in Acute Ischemic Stroke: A Pragmatic Evidence-based Approach. *Radiology*. 2015 Oct;277(1):7-12
14. Donnan G, Baron JC, Davis S. *The Ischemic Penumbra*. CRC Press; 2007. p 246.
15. Kamalian, S., Kamalian, S., Boulter, D. J., Lev, M. H., Gonzalez, R. G., & Schaefer, P. W. Stroke differential diagnosis and mimics: Part 1. *Applied Radiology*. Nov 2015.
16. Srinivasan, A., Goyal, M., Azri, F. A., & Lum, C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. 2006; 26, S75-S95.
17. Mair G, Wardlaw JM. Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques. *The British Journal of Radiology*. 2014;87(1040):20140216.
18. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):293-8.
19. Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton S, Schlaug G, Bammer R, Kemp S, Albers GW; DEFUSE Investigators.. Evaluation of the clinical-diffusion and perfusion-diffusion mismatch models in DEFUSE. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1826-30.
20. Barber PA, Davis SM, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Jolley D, Donnan GA, Tress BM Absent middle cerebral artery flow predicts the presence and evolution of the ischemic penumbra. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1125-32.
21. Mishra NK, Albers GW, Christensen S, Marks M, Hamilton S, Straka M, Liggins JT, Kemp S, Mlynash M, Bammer R, Lansberg MG; Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution 2 Investigators. Comparison of magnetic resonance imaging mismatch criteria to select patients for endovascular stroke therapy. *Stroke*. 2014 May;45(5):1369-74.

22. Song SS, Latour LL, Ritter CH, Wu O, Tighiouart M, Hernandez DA, Ku KD, Luby M, Warach S. A pragmatic approach using magnetic resonance imaging to treat ischemic strokes of unknown onset time in a thrombolytic trial. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2331-5.
23. Geraldo AF, Berner LP, Haesebaert J, Chabrol A, Cho TH, Derex L, Hermier M, Louis-Tisserand G, Chamard L, Klaerke Mikkelsen I, Ribe L, Østergaard L, Hjort N, Pedraza S, Thomalla G, Baron JC, Nighoghossian N, Berthèzene Y. Does b1000-b0 Mismatch Challenge Diffusion-Weighted Imaging-Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Stroke?. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):877-81.
24. Lou M, Chen Z, Wan J, Hu H, Cai X, Shi Z, Sun J Susceptibility-diffusion mismatch predicts thrombolytic outcomes: a retrospective cohort study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Nov-Dec;35(11):2061-7.