



Høgskulen på Vestlandet

BRA330 - Bacheloroppgave

BRA330

Predefinert informasjon

Startdato:	24-04-2020 09:00	Termin:	2020 VÅR
Slutt dato:	18-05-2020 14:00	Vurderingsform:	Norsk 6-trinns skala (A-F)
Eksamensform:	Bacheloroppgave	Studiepoeng:	15
SIS-kode:	203 BRA330 1 O 2020 VÅR Bergen		
Intern sensor:	(Anonymisert)		

Deltaker

Kandidatnr.: 301

Informasjon fra deltaker

Antall ord *: 10735

Egenerklæring *: Ja

**Inneholder besvarelsen
konfidensielt
materiale?:** Nei

**Jeg bekrefter at jeg har
registrert
oppgavetittelen på
norsk og engelsk i
StudentWeb og vet at
denne vil stå på
vitnemålet mitt *:** Ja

Gruppe

Gruppenavn: (Anonymisert)

Gruppenummer: 4

**Andre medlemmer i
gruppen:** 323

Jeg godkjenner avtalen om publisering av bacheloroppgaven min *

Ja

Er bacheloroppgaven skrevet som del av et større forskningsprosjekt ved HVL? *

Nei

Er bacheloroppgaven skrevet ved bedrift/virksomhet i næringsliv eller offentlig sektor? *

Nei



BACHELOROPPGAVE

Wake up Stroke: Hvordan kan MR gi et bedre beslutningsgrunnlag for pasientselektering til trombolysebehandling

Wake up Stroke: How can MRI provide better decision basis for patient selection for thrombolysis treatment

Kandidatnummer: 301 og 323

Bachelorutdanning i radiografi

Fakultet for helse- og sosialvitenskap / Institutt for helse og funksjon /

Radiografi Bergen

Veileder: Cecilie Brekke Rygh

Innleveringsdato: 14. mai 2020

Antall ord: 10 735

Ordforklaring

ADC – Apparent Diffusion Coefficient

ASL – Arterial spin labeling

BBB – Blod-hjernebarrieren

CBF – Cerebral Blood Flow

CBV – Cerebral Blood Volume

CSF – Cerebrospinal fluid

CT – Computed Tomography

DCE – Dynamic contrast enhanced

DSC – Dynamic susceptibility contrast

DWI – Diffusion Weighted Imaging

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery

HRS – Hierarchical Region Splitting

ICH – Intracerebral blødning

IR – Inversion recovery

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

NPV – Negativ prediktiv verdi

MR – Magnetisk resonanstomografi

mRS – Modifies Rankin Scale

MTT – Mean Transit Time

PPV – Positiv prediktiv verdi

PVK – Perifert venekateter

PWI – Perfusion Weighted Imaging

RF – Radiofrekvens

ROI – Region of interest

TI – Inversion Time (inversjonstid)

TIA – Transitorisk iskemisk attack

TOF – Time of Flight

VOI – Volume of interest

WUS – Wake up Stroke (oppvåkingslag)

SAMMENDRAG

Introduksjon

Hjerneslag er en hyppig årsak til innleggelse på sykehus. Ved mistanke om Wake up Stroke (WUS) blir det først gjennomført en computed tomography (CT) undersøkelse for å utelukke hjerneblødning. Deretter finne ut om pasienten er kandidat for trombolysebehandling avhengig av symptomdebuten. Ved WUS er symptomdebuten ukjent, og videre undersøkelser på magnetisk resonanstomografi (MR) blir gjort for å detektere lesjonsalder og skadeomfang. Det blir hovedsakelig tatt sekvensene diffusion weighted imaging (DWI) og fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Dersom det er mer enn 4,5 timer siden symptomdebut, vil pasienten bli ekskludert fra trombolysebehandling.

Hensikt

Hensikten med vår oppgave er å finne ut hvordan en ved hjelp av MR kan bedre beslutningsgrunnlaget for hvilke pasienter som mottar trombolysebehandling. Vi ser på MR teknikker ved bruk av protokollutvidelse og bildekvantifisering, og hvordan det inkluderer flere pasienter til behandling, og dermed bedre utfallet og livskvaliteten til pasienten.

Metode

Vi har valgt litteraturstudie som metode for å besvare problemstillingen vår. De åtte utvalgte artiklene er hentet fra tre forskjellige databaser, ved bruk av spesifikke søkeord basert på PICO. Vi vurderte artiklene kritisk opp mot etiske kriterier, som blant annet anonymitet.

Resultat

Alle studiene viste at utvidelse av dagens tidsvindu på 4,5 timer er fordelaktig for flere pasienter. Det nevrologiske utfallet ble stort sett forbedret etter trombolysebehandling i alle studiene. Det ble gjort sammenligninger mellom visuell tolkning og kvantifisering av de aktuelle bildene, hvor kvantifisering bidro til å minske subjektive fortolkninger, samt en høyere diagnostisk verdi.

Konklusjon

Resultatene i vår studie viste at standardsekvensene DWI og FLAIR begge har høy deteksjonsevne ved WUS innenfor 4,5 timer. Det viste seg likevel at enkelte pasienter med DWI-FLAIR match hadde nytte av trombolysebehandling. Ved å bruke kvantifisering kan tidsvinduet økes til 6- og 8 timer, med høy nøyaktighet. PWI kan benyttes som en «tissue clock» istedenfor dagens tidsvindu på 4,5 timer, for å inkludere flere pasienter til behandling.

ABSTRACT

Introduction

Stroke is a frequent cause of hospitalization. If Wake up Stroke (WUS) is suspected, a computed tomography (CT) examination is first performed to rule out brain hemorrhages. Then to evaluate if the patient is candidate for thrombolysis treatment, depending on the onset time of symptoms. The onset time of symptoms in WUS is unknown and further examinations on magnetic resonance imaging (MRI) are necessary to detect lesion age and the extent of injury. Today, the MRI sequences used is mainly diffusion weighted imaging (DWI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). If it is more than 4.5 hours since the onset time of symptoms, the patient will be excluded from thrombolysis treatment.

Purpose

The purpose of our assignment is to find out how MRI can improve a better selection of patients for treatment. We are studying different MRI techniques using protocol enlargement and image quantification, and how it may help to include more patients for treatment, thus improving outcome and quality of life of the patient.

Methods

We have chosen a literature study as a method to answer our problem statement. The selected eight articles were taken from three different databases, using specific keywords based on PICO. We critically assessed the articles against ethical criteria, such as anonymity.

Results

All studies showed that it is advantageous to extend the current 4.5 hours time window for multiple patients. The neurological outcome was significantly improved after thrombolysis in all studies. Comparisons were made between visual interpretation and quantification of the relevant pictures, where quantification helped to reduce subjective interpretations, as well as a higher diagnostic value.

Conclusion

The results from our study showed that the standard sequences DWI and FLAIR have a high diagnostic accuracy in WUS within 4.5 hours. However, some patients with DWI-FLAIR match were found to benefit from thrombolysis. By using quantification, the time window can be increased to 6- and 8 hours, with high accuracy. PWI can be used as a "tissue clock" instead of today's 4.5 hours time window to include more patients for treatment.

Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning	7
1.1 Behandlingsforløp.....	8
1.2 Hensikt.....	9
1.3 Problemstilling.....	10
1.4 Radiograffaglig relevans.....	10
2.0 Teori	11
2.1 Patofysiologi.....	11
2.2 Perfusjon.....	12
2.2.1 Perfusjonsvektet (PWI) MR.....	13
2.3 Diffusjon.....	15
2.3.1 Diffusjonsvektet (DWI) MR.....	15
2.4 Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR).....	18
2.5 Mismatch.....	19
2.6 Bildekvantifisering.....	20
2.7 Diagnostisk test.....	21
2.8 Avgrensing av oppgave.....	21
3.0 Metode	22
3.1 Litteraturstudie.....	22
3.1.1 Validitet og reliabilitet.....	23
3.2 Datainnsamling.....	23
3.2.1 Søke- og utvalgsprosess.....	24
3.2.2 Inklusjon- og eksklusjonskriterier.....	26
3.3 Utvalg.....	26
3.4 Analyse.....	28
3.5 Forskningsetisk vurdering.....	29
4.0 Resultat	30
4.1 DWI-FLAIR mismatch.....	30
4.1.1 Kvantifisering/bildeanalyse av MR-bilder for pasientseleksjon.....	31
4.2 PWI.....	32
4.2.1 DWI-PWI mismatch.....	32

5.0 Diskusjon	34
5.1 DWI og FLAIR	34
5.2 PWI og DWI	36
5.3 Tid og behandling	37
5.4 Metodekritikk	39
6.0 Konklusjon	40
6.1 Videre forskning	41
Referanseliste	42

Figurliste

Figur 1: Diffusjon i infarktområdet.....	11
Figur 2: Infarktområdet, infarktkjerne/penumbra	12
Figur 3: Sammenheng mellom CBV, CBF og MTT.....	13
Figur 4: Sammenheng mellom signalintensitet og tid	14
Figur 5: Fargekodet perfusjonskart.....	14
Figur 6: Diffusjon intra- og ektraceullulært	15
Figur 7: Diffusjonsbilde.....	16
Figur 8: B-verdi ved DWI.....	17
Figur 9: Diffusjonsbilde og ADC kart	18
Figur 10: T2 kontrast og FLAIR.....	18
Figur 11: DWI/FLAIR mismatch.....	19
Figur 12: DWI/PWI mismatch.....	20

Tabelliste

Tabell 1: PICO, grunnlag for litteratursøk.....	24
Tabell 2: Oversikt over søkeord og kombinasjon	25
Tabell 3: Viser database, søkeord/kombinasjon og antall treff.....	25
Tabell 4: Litteraturmatrise	27
Tabell 5: Tematisk analyse av artiklene.....	29

1.0 Innledning

Hjerneslag er i dag en hyppig årsak til innleggelse på sykehus. I 2018 ble det i Norge innlagt 13 500 personer med mistanke om hjerneslag (Løge, 2020). Hjerneslag er definert som en plutselig innsettende fokal neurologisk forverring grunnet forstyrrelser i hjernens blodforsyning, og det skilles mellom hjerneinfarkt og hjerneblødning (Rockall, Hatrick, Armstrong & Wastie, 2013, s. 440). 10-15% av tilfellene skyldes hjerneblødning, mens 80-85% skyldes hjerneinfarkt. Slag deles inn etter tre faser; akutt fase (0-24 timer), subakutt fase 1 (1-3 dager) og subakutt fase 2 (3-14 dager (21dager)) (Løge, 2020). Insidensen de siste 20 årene er betydelig redusert, men det er tross nedgang i antall tilfeller, den nest hyppigste årsaken til dødsfall verden over (Hamilton, u.å).

Symptomer og tegn på slag vil avhenge av hvor i hjernen skaden oppstår, og testes ofte ved algoritmen: «prate, smile og løfte» (Løge, 2020). De hyppigste symptomene er språkforstyrrelser eller utydelig tale (prate), facialispårese (smile), eller svekket kraft i arm (løfte). Hvis symptomene forsvinner innen 24 timer anses det som forbigående anfall kalt transitorisk iskemisk attack (TIA). TIA-anfallene har rask start, men kort varighet, og kroppen vender tilbake til normal funksjon etter en liten stund. Det er omtrent 4-5000 tilfeller av TIA hvert år i Norge.

Av alle som får hjerneslag, er det 14-29,6% av disse som oppstår under søvn, også kalt oppvåkningsslag, eller wake-up stroke (WUS) (Elfil et al., 2019, s. 1). WUS er definert som et hjerneslag hvor det eksakte tidspunktet for symptomdebut er uvisst, altså siste gangen en person var observert som normal (Filho & Samuels, 2020). Disse pasientene er vanligvis ikke kvalifisert for behandling med mindre det er under 4,5 timer siden personen ble sett på som normal, eller symptomfri. For personer som våkner opp med symptomer på slag, er mest sannsynlig siste gang de ble sett på som symptomfri før de gikk til sengs. I utgangspunktet vil en natt overskride 4,5 timer, noe som gjør at det er over 4,5 timer siden de var symptomfri. For personer som ikke selv kan oppgi når de sist var uten symptomer på hjerneslag, vil siste gang personen ble sett på som normal av en venn eller familiemedlem være det som gjelder.

Bildedagnostikk benyttes for å identifisere symptomdebut, noe som kan være avgjørende for om personen har nytte av behandling eller ei. Riktig behandling til riktig pasient er viktig for videre sykdomsforløp og tilfriskning. Pasienter som får rask behandling har større sjanse for

at blodtilførselen blir gjenopptatt til de delene av hjernen som har reversibelt vev. Hensikten med bildediagnostisering er derfor å forbedre utfallet etter behandlingen, ved å redusere slagrelatert funksjonsnedsettelse og dødelighet. (Filho & Samuels, 2020)

1.1 Behandlingsforløp

Når en person ankommer sykehuset med slagsymptomer, er tiden kritisk. Der er det første som blir gjort en nevrologisk undersøkelse hvor National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skår utføres (Løge, 2020). NIHSS skår brukes på personer med antatt akutt hjerneslag, og den forteller om hjerneslagets nevrologiske effekt på blant annet bevissthetsnivå, koordinasjon og språk (Furulund & Hewitt, 2016). Deretter gjennomføres det en computed tomography (CT) - undersøkelse for å ekskludere hjerneblødning (Ntaios, 2018, s. 12). Når blødning eventuelt har blitt ekskludert, er neste trinn å finne ut av om personen er kandidat for trombolysebehandling og/eller trombektomi avhengig av symptomdebuten. Hvis symptomdebuten er ukjent blir det dermed nødvendig med videre utredning på magnetisk resonanstomografi (MR). Dette fordi CT-undersøkelse kun klarer å vise forskjell på et infarkt og en blødning, og ikke «timing of infarction». En MR-undersøkelse med bruk av diffusjonsvektet sekvens og gradient-ekko sekvens gir et mer presist svar om hvilke områder som er skadet, når det har skjedd, samt at den kan gi ytterligere ledetråder om årsaken(e). Det som derfor anbefales i tilfeller med usikker symptomdebut og tilgang på MR-maskin, er først å ta en CT-undersøkelse uten kontrast og deretter ta en MR-undersøkelse for å få mer informasjon. (Ntaios, 2018, s. 12)

Ved diagnostisering av hjerneslag skal man sikre seg at en kan stille diagnosen når sykdommen er tilstede, men også kunne utelukke diagnosen når pasienten ikke har et slag (Rønning, 2007, s. 888). Tidligere undersøkelser viser at slagdiagnosen ofte blir feildiagnostisert fordi det ikke er stor oppmerksom på andre sykdommer med liknende symptomer, som hjernesvulst, migrene, forvirringstilstander mm. 5-10% av pasientene som blir lagt inn med slagdiagnose har andre tilstander (Løge, 2020).

Ved spørsmål om WUS skal det ifølge MR-protokollen fra Helse Vest (*MR wake up stroke*, 2019) i hovedsak tas sekvensene:

- diffusion weighted imaging (DWI): for å tidligere detektere/påvise infarktområdet med cytotoksisk ødem og differensialdiagnose (for eksempel tumor mm.)

- fluid attenuated inversion recovery (FLAIR): for å fremstille vasogent ødem som fremstår som høysignalforandring, og vil være synlig etter timer etter symptomdebut (*Veileder i akuttnevrologi*, 2019, s. 19)

I tillegg til DWI og FLAIR, er det enkelte ganger nødvendig med sekvensene T2* og Time of Flight (TOF). T2* blir tatt for å fremstille mikrobldninger, og TOF blir tatt for å få en fremvisning av det vaskulære systemet. Det er sekvenser som eventuelt kan bli brukt, men som ikke ligger som standard den dag i dag. (*Veileder i akuttnevrologi*, 2019, s. 19)

Ved bruk av sekvensene DWI og FLAIR vil det kun være mulig å se i hvilket tidsrom slaget har oppstått, samt i hvilken arterie det befinner seg i, men ikke i hvor stor grad det har påvirket hjernevevet. I vår oppgave kommer vi ikke til å gå videre inn på T2* og TOF da det ikke inngår i vår problemstilling.

I etterkant av hjerneslaget gjøres testen «modified Rankin Scale» (mRS) for å kunne måle graden av funksjonshemming og hvor avhengig personen er av hjelp til daglige aktiviteter som resultat av hjerneslaget (Dewilde et al., 2017, s. 393). En studie har vist at det lever omtrent 60 000 personer i Norge med gjennomgått slag, og hele 2/3 av disse har en funksjonssvikt som følge av slaget (Løge, 2020). En artikkel skrevet av Crichton, Bray, McKevitt, Rudd & Wolfe (2016, s. 1093-1094) beskriver at en av fem lever i minst 15 år etter slag og at de har dårlige langvarige utfall hos disse personene. Videre beskriver artikkelen at dette er med på å tallfeste den fremtidige belastningen hos enkeltpersoner og helsevesenet, men også at det har store konsekvenser for samfunnet. Behandlingsvalget må derfor være basert på sikker diagnostikk (høy diagnostisk kvalitet), som igjen kan gi muligheten for å gi en behandling som kan være tilpasset den enkelte pasient.

1.2 Hensikt

På grunnlag av dette ønsker vi å undersøke om hvordan en ved hjelp av MR kan bedre beslutningsgrunnlaget for å identifisere pasienter som kan få trombolysebehandling (reperfusjon), og dermed bedre utfallet til pasienten. Vi ønsker derfor å se på ulike MR teknikker som kan være med på å inkludere flere pasienter til behandling, ved bruk av protokollutvidelse og bildekvantifisering. Forskningsaktiviteten på dette området er stor, både når det gjelder implementering av nye sekvenser, og/eller bildeanalyser for å kunne hente mer informasjon fra bildene.

1.3 Problemstilling

Vi har dermed kommet frem til følgende problemstilling:

«På hvilken måte kan MR bedre beslutningsgrunnlaget for å identifisere pasienter med WUS for trombolysebehandling»

For å finne ut av dette, velger vi å se på følgende sekvenser: DWI, FLAIR og perfusjonsvektet (PWI) MR, og hvordan de kan benyttes for å inkludere flere pasienter for behandling.

1.4 Radiograffaglig relevans

Forekomsten av WUS i dag er høy, og er med dette en pasientgruppe av stor relevans for radiografenes hverdag. Ettersom det er radiografen i samarbeid med fysiker og radiologer som optimaliserer sekvensene for best mulig presisjon i utredningen, og at pasienten får nødvendig behandling, er det essensielt å ha grunnleggende kunnskaper om anatomi, patofysiologi og å vite hvordan det fremstilles ved ulike sekvenser.

Radiografer er i tillegg ansvarlig for å holde seg oppdaterte i fagutvikling og forskning og være åpen for faglig og etisk vurdering av yrkesutøvelsen (Øvredal, Jahnsen, Lohne & Lysdahl, 2009). Det er viktig at radiografer opparbeider seg gode kunnskaper om diagnostisk bruk av radiologiske bilder, samt videre bildeanalyser. Dette er nødvendig for å kunne være med å utvikle gode protokoller, slik at bildene og bildeanalysene kan danne grunnlaget for diagnostikk og behandlingsevaluering. Ved å studere bildesekvenser vil de derfor kunne bidra til et høyere kunnskapsnivå og presisjon ved utredningen.

2.0 Teori

I dette kapittelet vil vi beskrive det teoretiske grunnlaget for oppgaven. Vi vil gå gjennom hjernens fysiologi og patofysiologi, altså hva som faktisk skjer i hjernen når slaget oppstår. Videre vil vi beskrive sekvensene og dets funksjoner for å kunne detektere WUS.

Som tidligere nevnt blir det ved mistanke om slag først gjort en CT av hodet for å ekskludere hjerneblødning, og videre undersøkelser med MR er for å finne ut om pasienten er kandidat for trombolysbehandling og/eller trombektomi. Da vår problemstilling ikke handler om CT, vil vi ikke gå videre inn i det temaet.

Ettersom at flere pasienter vil bli ekskludert fra behandling om det er gått over 4,5 timer, vil det være interessant å studere om andre sekvenser kan bidra til at flere personer får nytte av behandling.

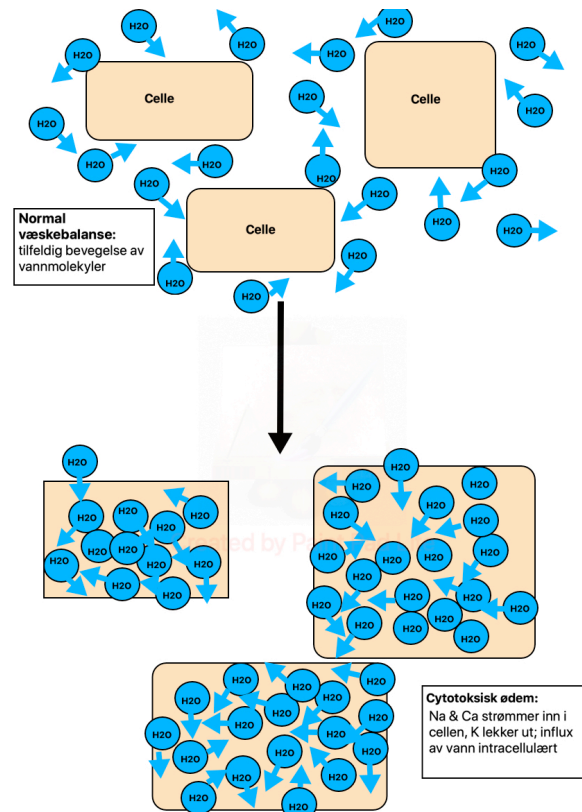
2.1 Patofysiologi

Hjernen inneholder hjernebark som igjen består av grå og hvit substans. Hjernebarken er delt inn i ulike fysiologiske inndelinger med ulike oppgaver (Walberg, 2020).

Avhengig av hvor okklusjonen av blodkaret befinner seg, vil det kunne påvirke ulike deler av hjernebarken og få alvorlige konsekvenser for den det gjelder. For at hjernens funksjoner skal fungere, er den avhengig av jevn blodtilførsel med mye oksygen.

Et slag med fokus på infarkt skyldes enten en lokal trombe eller en embolus, som gjør at blodtilførselen i en eller flere blodårer blir hindret, og området som blodåren til vanlig forsyner mister tilførselen (Wyller, 2014, s. 679). Dersom

blodstrømmen blir opphevet eller redusert i hjernevevet, vil det først skje en forandring i vevet som fører til at vanddiffusjonen blir redusert. Hvis skaden utvikler seg slik at cellene dør og går i oppløsning, vil vanddiffusjonen øke. (Abildgaard, 2017, s. 131).



Figur 1: Diffusjon i infarktområdet

Selvlaget figur i paint, 02. mai 2020

Et infarkt resulterer i at væske samler seg opp (ødem), som ofte er en kombinasjon av cytotoxisk og vasogent ødem ("Edema Formation," u.å.). Når cellene i vevet blir skadet ved at blodtilførselen blir opphevet, vil natrium (Na) og kalsium (Ca) strømme inn i cellene, mens kalium (K) lekker ut, noe som fører til at vann dras inn i det intracellulære rommet og forårsaker et cytotoxisk ødem, som en ofte ser ved hjerneinfarkt (Jansen & Solheim, 2019). Dette er illustrert i figur 1.

Vasogent ødem er ekstracellulært/interstitielt, og forårsakes av at vann lekker inn i pulsårene i hjernen mellom hjernecellene, fordi det er en åpning av blod-hjernebarrieren (BBB). Cytotoxisk ødem utvikler seg over minutter til timer, mens den vasogene fasen oppstår over timer til dager etterhvert som infarkt utvikler seg ("Edema Formation," u.å.).



Figur 2: Infarktområdet, infarktkjerne/penumbra

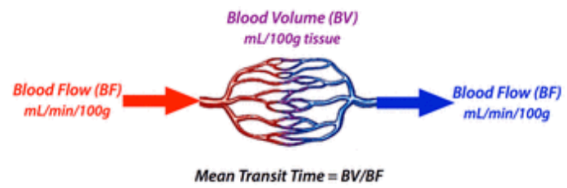
Fra «Brain Ischemia- Imaging in Acute Strokes», av M. Thurnher, (u.å.)
<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia-imaging-in-acute-stroke>
Gjengitt med tillatelse fra *The Radiology Assistant*.

Infarkt område deles inn etter hvor skadet vevet er. Noen få minutter etter at blodtilførselen blir opphørt, fører tapet av blodtilførselen til et irreversibelt område, som kalles infarktkjerne. Dette området er en region med så lav perfusjon at cellene til slutt taper membranpotensialet (Thurnher, u.å.). Det er også et område rundt kjernen som heter penumbra, dette er et utsatt området/ «tissue at risk», som fortsatt er reversibelt. Også i dette området er perfusjonen sviktende, men god nok til at cellene opprettholder den fysiologiske aktiviteten.

2.2 Perfusjon

Perfusjon blir beskrevet som levering av blod i kapillærnivået og er målt i milliliter per 100 gram. Det er derfor relatert til levering av oksygen og næringsstoffer til ulike organer (Jahng, Li, Ostergaard & Fernando, 2014). Saremi (2015, s. 23-34) beskriver hjernen som «a highly perfused organ», som ved normal funksjon krever 20% forbruk av tilgjengelig oksygen levert av carotis- og vertebralarteriene. Perfusjon er derfor beskrevet som passasje av væske gjennom sirkulasjonssystemet.

Når perfusjonen skal måles i et vev, er det flere typer parametere en må se på: blodstrømmen (CBF), blodvolum (CBV) og Mean Transit Time (MTT) (Elster, u.å.-d). Blodstrømmen beskriver blodet som går igjennom en viss masse per minutt, mens blodvolum er mengden blod som befinner seg i en spesifikk vevsmasse. Disse to antas å være konstante da blod ikke skal mistes og alt som strømmer inn må derfor også strømme ut. MTT tilsvarer den gjennomsnittlige tiden, i sekunder, som røde blodceller bruker innen for et bestemt volum av kapillærsirkulasjon (Murphy & Muzio, u.å). I hjernen er denne normalt på 4 sekunder i grå substans, og 4,8 sekunder i hvit substans.



Simple model of regional circulation with a single arterial input and single venous output. Blood flow (BF) and Blood Volume (BV) are assumed to be constant.

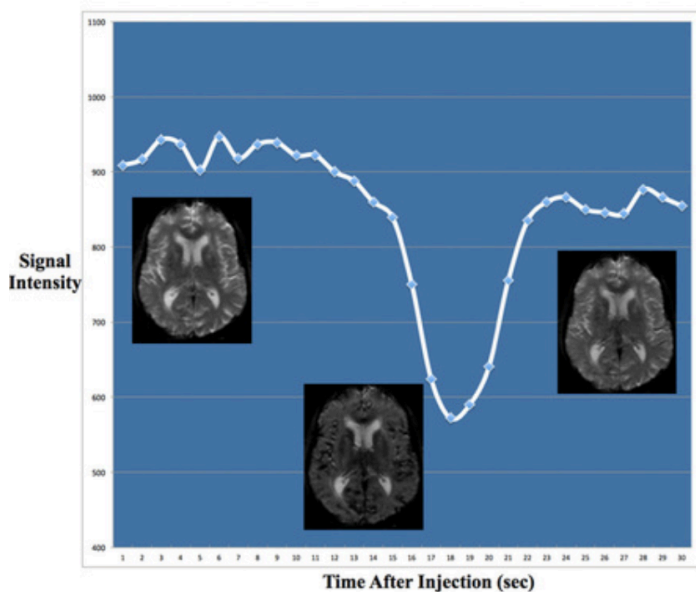
Figur 3: Sammenheng mellom CBV, CBF og MTT

Fra «Perfusion Parameters», av A. D. Elster, (u.å.-d).
<https://mriquestions.com/meaning-of-cbf-mtt-etc.html>
 Gjengitt med tillatelse fra Allen D. Elster,
 MRIquestions.com

2.2.1 Perfusjonsvektet (PWI) MR

Ved et slag vil perfusjon i hjernevevet være fullstendig opphevet eller noe redusert ved den aktuelle arterien. Derfor ønsker vi også å ta for oss PWI for å se om dette kan gi oss en annen type informasjon om vevet enn de sekvensene som allerede blir benyttet på sykehusene i Helse Vest.

PWI blir benyttet dersom en ønsker å få god innsikt på vevsperfusjonen. For å måle vevsperfusjon i organer, finnes det flere undergrupper å velge mellom, avhengig av anvendelsesområde: Dynamisk kontrastforsterket MR (DCE-MRI), dynamisk susceptibilitetsforsterket MR (DSC-MRI) og Arterial spin labeling (ASL). De to førstnevnte gjennomføres med eksogen tracer (kontrastmiddel). Når en skal se på hjerneslag vil det være DSC-MRI som er aktuelt (Jahng et al., 2014, s. 554-556). Grunnen til at denne teknikken er den mest brukte i hjernen er fordi BBB hindrer lekkasje av kontrastmiddelet av kapillærene noe som er vesentlig for å se på susceptibilitetsforskjeller (Abildgaard, 2017, s. 151-152). Magnetisk susceptibilitet beskrives som hvordan den lokale magnetfeltstyrken blir inne i et vev som plasseres i et eksternt magnetfelt. MR-perfusjon går derfor ut på å bruke magnetisk



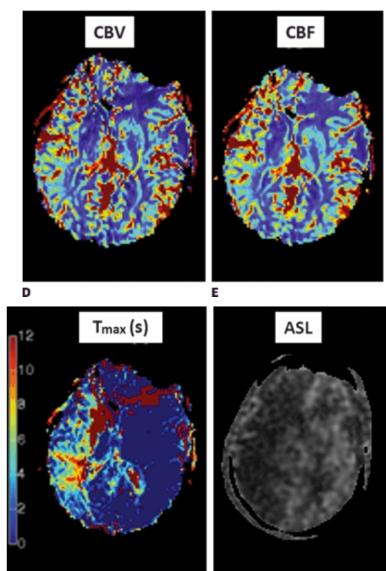
Figur 4: Sammenheng mellom signalintensitet og tid

Fra «Performing DSC», av A. D. Elster, (u.å.-c)
<https://mriquestions.com/how-to-perform-dsc.html>
 Gjengitt med tillatelse fra Allen D. Elster, MRIquestions.com

susceptibilitet ved T2* vektet bilde hvor det gjøres raske T2*-vektede opptak under kontrastinjeksjonen. Når kontrastmiddelet kommer ut i kapillærene vil det oppstå store, kortvarige susceptibilitetsforskjeller mellom kapillærene og vevet rundt. Dette vil gi ujevnheter i den lokale magnetfeltstyrker. Susceptibilitetsforskjellene gjør at protonene defaserer raskere og T2*-tiden blir forkortet, samt at det blir signaltap på de T2-vektede opptakene. Hvordan kontrastmiddelet blir fremstilt i forhold til sekunder etter administrering, blir vist i figur 4.

Bildeopptakene gjøres i samme region både før, under og etter injeksjon. For å kunne beskrive perfusjonen, er det viktig med høy temporal oppløsning. Det vil si at det må gjøres bildeopptak < 2 sekund (Jahng et al., 2014, s. 559).

Ut fra signalforskjellene som kommer frem i sekvensene, kan en kvantifisere og omregne dette til de ulike perfusjonsparametrene som videre fremstilles i perfusjonskart (figur 5). For å tolke perfusjonskartene, er en avhengig av å vite hva fargene betyr og hva slags effekt det har på hjernen. Et område i hjernen med redusert CBV, identifiserer infarkt (Saremi, 2015, s. 434-437). Et område med økt MTT indikerer sakte blodstrøm gjennom det området av hjernen. Et annet parameter som blir sett på er T_{max}. Det beskriver tiden det går fra kontrastinjeksjon til maks endring av signalintensiteten i vevet, dvs. tidspunktet for høyest konsentrasjon av kontrastmiddelet. En økt T_{max}-tid, indikerer lavere perfusjon i hjernevevet. Områder hvor



Figur 5: Fargekodet perfusjonskart

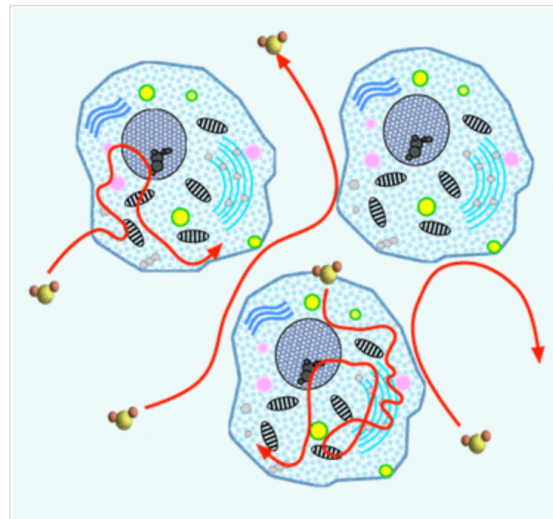
Fra «Perfusion Imaging in Clinical Practice: A Multimodality Approach to Tissue Perfusion Analysis» (s.436), av F. Saremi, 2015, Place of publication not identified: Wolters Kluwer.
 © 2015 Wolters Kluwer

T_{max} og CBV med abnormalitet matcher, indikerer et fullstendig infarkt. Områder med unormalt vev hvor MTT er større enn CBV, indikerer dette at det iskemiske området er større enn infarkt. Dette vil kunne gi oss en indikasjon på hvilket område med «tissue at risk» som krever behandling for å få tilbake perfusjonen i vevet.

2.3 Diffusjon

Diffusjon er tilfeldige bevegelser av molekyler eller partikler fra et område med høy konsentrasjon til et område med lav konsentrasjon, ofte kalt konsentrasjonsgradienten (Abildgaard, 2017, s. 131). Disse brownske eller termiske bevegelsene er det som fører til at molekylene stadig kolliderer med hverandre, og bevegelsesmønsteret blir uregelmessig og tilfeldig. Denne bevegelsen er tilfeldig, men den påvirkes av omgivelsene til molekylet som temperatur og partikkelmasse (Bøhle & Bedin, 2019). Diffusjonen av vannmolekylene i vev er lavere enn i fritt vann. Dette fordi viskositeten og cellulære strukturer er høyere, noe som fungerer som en barriere for fri diffusjon (Abildgaard, 2017, s. 131).

Vannmolekylene i vevet fordeles mellom de intracellulære og ekstracellulære rommene (Elster, u.å.-b). Vannmolekylene i ekstracellulært vann vil diffundere noe mer fritt enn intracellulært, ettersom at det ved intracellulært har flere sjanser for å kolliderer med cellevegger, organeller o.l. som en kan se i figur 6.



Figur 6: Diffusjon intra- og ekstracellulært

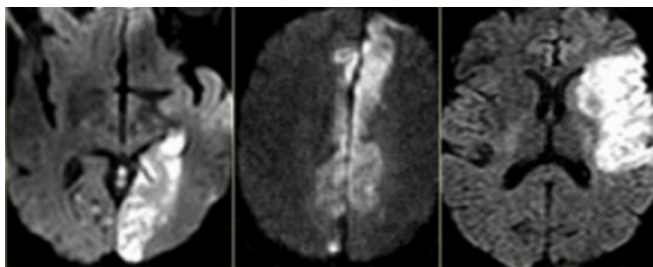
Fra «Diffusion», av A. D. Elster, (u.å.)
<http://mriquestions.com/what-is-diffusion.html>
Gjengitt med tillatelse fra Allen D. Elster,
MRIquestions.com

2.3.1 Diffusjonsvektet (DWI) MR

DWI er en sekvens som er nyttig for å kartlegge skadetype og skadeomfang ved et hjerneslag (Rockall et al., 2013, s. 432). Ved diffusjonsavbildning ser en på den normale tilfeldige bevegelsen av hydrogenmolekylet (protonet) i hjernevevet, og er en avbildningsteknikk som er svært nyttig ved mistanke om hjerneslag. I diffusjonssekvenser blir det ofte brukt en EPI-teknikk, hvor det utføres to serier av gradientpulser rett etter hverandre for å se etter tap av signal (Abildgaard, 2017, s. 131). Ettersom bevegelsesmønsteret til vannmolekylene er

tilfeldige, vil hydrogenprotonene i vannmolekylet få ulik fasepåvirkning av diffusjonsgradientene. Diffusjonsgradientene vil føre til at det oppstår en signalreduksjon i voxler med høy diffusjon. I voxler med lite diffusjon vil diffusjonsgradientene ha mindre effekt på signalet, og fremstå som lyst på bildet. Bildesignalet blir kombinasjon av sekvensens egne signalmekanismer og diffusjonseffekten. Det vanligste er å bruke en T2-vektet sekvens for diffusjonsopptaket, fordi en ønsker å se hvordan vannprotonenes bevegelsesmønster påvirker signalet. Det er derfor hensiktsmessig å bruke en grunnsekvens som gir høyt signal fra vann (Abildgaard, 2017, s. 131).

Ved å måle diffusjonen i hjernen kan en se områder med begrenset diffusjon av det ekstracellulære vann, slik som ved et infarkt (Westbrook, 2014, s. 29). I normalt vev vil hydrogenmolekylene ekstracellulært diffundere tilfeldig, mens iskemisk vev hvor cellene sveller opp og absorberer vann, vil ha redusert gjennomsnittlig diffusjon, se figur 7. Innenfor



Figur 7: Diffusjonsbilde

Fra «Brain Ischemia- Imaging in Acute Strokes», av M. Thurnher, (u.å.)
<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia-imaging-in-acute-stroke>
 Gjengitt med tillatelse fra *The Radiology Assistant*.

områder med cytotoksisk ødem som i et infarkt, vil vannmolekylenes bevegelse i det ekstracellulære rommet være begrenset av at cellene sveller opp og dør. Det er dette som produserer det høy signalintensitet på DWI.

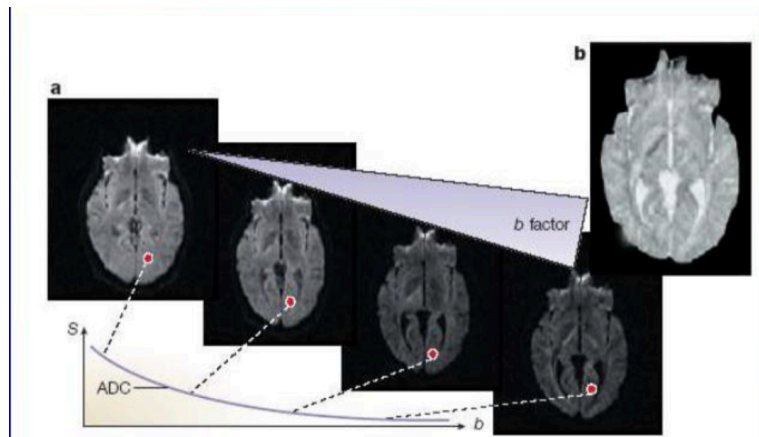
Vannmolekylenes bevegelse ved vasogent ødem er derimot ikke begrenset, og det fremstår ingen forandringer i signalet på DWI (Rockall et al., 2013, s. 432).

Som vist i figur 7, vil områder med lav diffusjon ha en annen intensitet på MR-bildet enn vev med normal/høy diffusjon. Områder med høy intensitet har lav diffusjon, og områder med lav intensitet har høy diffusjon ("MR Bildekontrast," 2020).

Diffusjonsvektingen angir i hvilken grad de forskjellige diffusjonsegenskapene påvirker bildesignalet, og blir angitt som en b-verdi (Westbrook, Roth & Talbot, 2011, s. 399). b-verdien er et uttrykk for diffusjonsgradientens styrke og varighet, samt timingen til

gradientene. Sterke og langvarige gradienter, altså en

høyere b-verdi gir en høy diffusjonsvekting. Ved lav b-verdi vil diffusjonsegenskapene til vevet bli mildt påvirket, og bildet vil fremstå som generelt lysere, mens en høy b-verdi vil gi et mørkere bilde generelt, se figur 8.



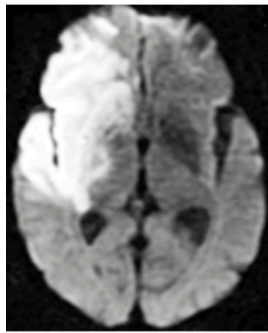
Figur 8: B-verdi ved DWI

Fra « Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI», av D. Le Bihan, (2003), *Nature Reviews*, 4(6), s. 472.
© 2020 EBSCO Industries, Inc.

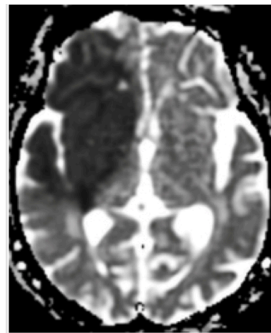
Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

ADC er et mål på diffusjon (Abildgaard, 2017, s. 132). Graden av diffusjon i et vevsområde, kan kvantifiseres med hjelp av ADC. For at en skal kunne visualisere eller kvantifisere hvor mye diffusjon det er i et vevsområde, må det gjøres minst to opptak med ulik b-verdi. Et vevsområde som har lite diffusjon vil ha omtrent likt signal på begge opptakene, mens et område med høy diffusjon vil ha redusert signal på opptaket med høyere b-verdi. ADC-verdien angir hvilken grad av signaltap det er i et område, når b-verdien økes. ADC er forskyvningen/bevegelsen til molekyler som diffunderer i et vevsområdet per sekund (Westbrook et al., 2011, s. 397). I vevsområder med begrenset diffusjon er ADC lav, som for eksempel ved slag, mens områder med fri diffusjon har en høy ADC.

Et ADC kart anskaffes via post-prosessering ved at man beregner ADC verdien for hver voxel, hvor signalintensiteten i kartet/bildet tilsvarer dens verdi, se figur 9 (Westbrook et al., 2011, s. 399). Derfor vil en lav ADC med vev som har begrenset diffusjon fremstå som mørkt på ADC kartet. Områder med høy ADC fremstår som lyst. Dette blir motsatt av slik det fremstår på DWI. Grunnen til at det er motsatt på ADC er fordi det ofte er nyttig når T2 «shine through» er et problem på DWI. Figur 9 viser at infarktområdet i hjernen med lave ADC verdier er mørkt på ADC kartet, men vises som lyst på det konvensjonelle diffusjonsbildet (Elster, u.å.-a).



Trace image



ADC map

Figur 9: Diffusjonsbilde og ADC kart

Fra «ADC Map Display», av A. D. Elster, (u.å.-a)

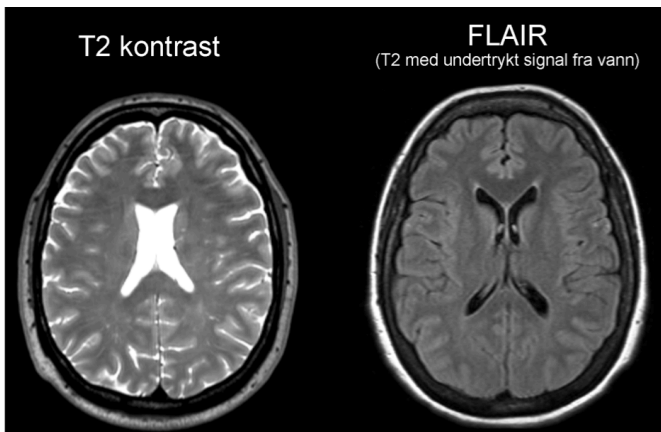
<https://www.mriquestions.com/lightdark-reversal.html>

Gjengitt med tillatelse fra Allen D. Elster,
MRIquestions.com

T2 «shine through» oppstår på DWI bildet fordi områder med veldig lang T2-relaksasjonstid forblir lyse på DWI, og det er derfor vanskelig å skille områder med lav eller høy diffusjon (Westbrook et al., 2011, s. 399). ADC kartet skiller derfor områder med lav ADC og områder med lang T2-relaksasjonstid.

2.4 Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)

FLAIR er en inversion recovery (IR) sekvens med lang inversjonstid (TI), som benytter en radiofrekvens (RF)-inverteringspuls for å slå ut/supprimere signaler fra en viss type vev, for eksempel cerebrospinal væske (CSF), slik at det ved likevekt ikke vil være noe nettomagnetisering av væsken (Murphy & Niknejad, u.å.).



Figur 10: T2 kontrast og FLAIR

Fra «MR pulssekvenser», av Funksjonell MR, nasjonal kompetansetjeneste, ("MR pulssekvenser," 2020)

<http://www.funksjonellmr.no/index.php/informasjon-til-fagpersonell/mr-pulssekvenser>

© 2020 Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell MR

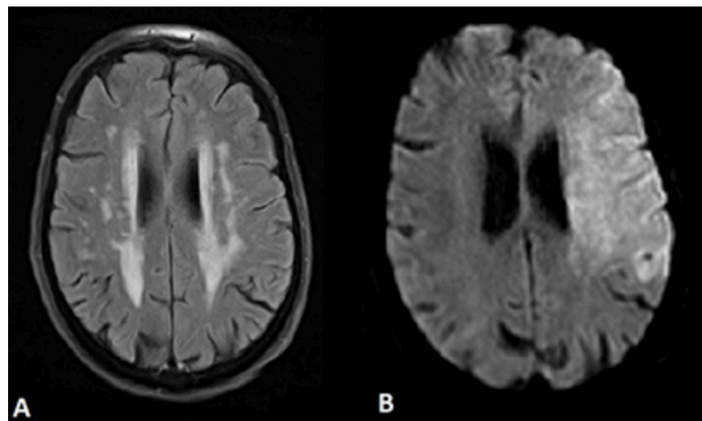
FLAIR er nyttig ved avbildning av hjernen, ettersom den kan påvise fokale forandringer som har høyere væskeinnhold enn normalt hjernevev, for eksempel metastaser med ødem (Abildgaard, 2017, s. 98). FLAIR-sekvensen egner seg derfor godt i situasjoner hvor vann er forstyrrende for patologi, som når en ønsker å skille fritt vann fra økt vannmengde i hjernevevet (vaosgent ødem) som kan skyldes skade, underliggende hjernesvulst eller hjerneslag ("MR Bildekontrast," 2020).

FLAIR- sekvensen ligner et T2-vektet bilde ved at grå substans er lysere enn hvit substans, mens CSF er mørk istedenfor lys, se figur 10. Dette fordi en undertrykker signalet fra fri væske som i ventriklene. På en FLAIR- sekvens blir signalforandringene mer synlige etter noen timer, fordi den vasogene fasen oppstår over timer til dager etterhvert som infarkt utvikler seg ("Edema Formation," u.å.).

2.5 Mismatch

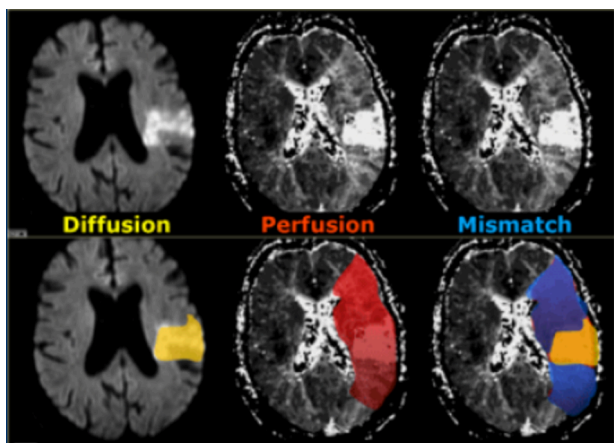
Ved de aller fleste steder i dag blir det ved mistanke om WUS gjort en DWI sekvens og en FLAIR sekvens (*MR wake up stroke*, 2019). Disse sekvensene blir satt opp mot hverandre for å vurdere om pasienter skal få behandling, og blir kalt DWI-FLAIR mismatch. Tidligere har det også blitt benyttet DWI-PWI mismatch. Vi vil videre demonstrere hva mismatch er og hvordan det blir benyttet med de ulike sekvensene. (Collard et al., 2019)

DWI-FLAIR mismatch går ut på å sammenligne signalintensitetene ved sekvensene. DWI sekvensen detekterer cytotoksisk ødem på grunn av begrensning i permeabiliteten i ekstracellulært vann i løpet av få minutter etter at okklusjonen oppstod (Malhotra & Liebeskind, 2016, s. 74). FLAIR sekvensen på andre siden, detekterer vasogent ødem som utvikler seg i løpet av de fire påfølgende timene. En økt signalintensitet i et område på DWI, men ingen signalendringer på FLAIR, vil derfor gi en indikasjon på at okklusjonen har skjedd innenfor behandlingsrommet på 4,5 timer (figur 11). Pasienten kan derfor få behandling ut fra de retningslinjene som blir benyttet i dag.



Figur 11: DWI/FLAIR mismatch

Fra «DWI-FLAIR Mismatch at MRI Versus Infarct-Penumbra Mismatch on CT Perfusion», av M. Collard, T. Duprez & S. Jamali, (2019), *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 103, s.1. <https://doi.org/10.5334/jbsr.1906>
© 2019 The Author(s). CC BY 4.0 Gjengitt med tillatelse.



Figur 12: DWI/PWI mismatch

Fra «Brain Ischemia- Imaging in Acute Strokes», av M. Thurnher, (u.å.).

<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia-imaging-in-acute-stroke>

Gjengitt med tillatelse fra *The Radiology Assistant*.

DWI-PWI mismatch blir sammenlignet ved å se på forskjellene ved infarktomsråder som blir fremstilt på DWI og PWI (Malhotra & Liebeskind, 2016, s. 73-74). Her sammenlignes derfor volumet av de iskemiske skadene og vurderer misforhold mellom disse to målene i henholdsvis «tissue at risk» og infarktkjerne. Hensikten med dette er å kunne se om det fortsatt finnes reversibelt vev som er mulig å redde, selv om det på DWI vises at det finnes irreversibelt vev. Det har tidligere vært utfordringer med å avgrense hva som er

infarktkjerne og hva som er penumbra ved mismatch. Det blir derfor i dag tatt i bruk et programvareverktøy som skiller vev ved bruk av fargekodede kart (figur 12).

2.6 Bildekvanifisering

MR av hjernen blir som oftest brukt ved en kvalitativ metode som går ut på at radiologen visuelt beskriver bildene (Tofts, 2003, s. 3-4). Bildekvanifisering er derimot basert på å direkte kunne måle ulike verdier i vevet ut ifra forskjellige parametere, og med dette få sett på de fysiske vevsegenskapene. Med dagens teknologi er dette mulig å gjøre med høy nøyaktighet og presisjon. Kvanifisering kan gjøres på to forskjellige måter. En måte går ut på å beskrive et stykke vev ut fra for eksempel tetthet, temperatur og parametere som CBF, CBV og MTT som beskriver fysiologien i kapillærene. En annen kvanifiseringsmåte kan benyttes ved å se på et stykke vev i sin helhet. Den totale blodtilførselen til organet, formen og volumet er eksempler på det som blir analysert da.

Å ta i bruk en kvantitativ metode, vil gi en mer nøyaktig undersøkelse og analyse av hjernen, da verdiene en får kommer fra mikroskopiske strukturer. Å måle vevets gjennomsnittlige diffusjonsnivå og sammenligne dette med referanseverdier, kan gi oss en god beskrivelse av hvor stort omfang et eventuelt WUS har. (Sack & Schaeffter, 2018, s. 390-391)

Ved bildekvantifisering er det primært analysetiden som vil bli lengre, men også scantiden kan potensielt øke, avhengig av hvilke sekvenser en har behov for. En form for kvantitativ metode som vil kreve mer planlegging, men som nødvendigvis ikke tar lenger tid å gjennomføre, er multiparametrisk MR. Det går ut på å bruke anatomisk informasjon fra forskjellige sekvenser, som betyr at snittene må være like i alle sekvenser, og i tillegg bør gapet mellom hvert snitt være likt slik at det er mulig å sammenligne (Bickle & Feger, u.å). Det er derfor viktig å være bevisst på hvor tidkrevende det er, slik at det ikke går utover pasientens mulighet for behandling. Fordelene derimot, er at analysen av de biologiske forandringene ved sykdom utføres på en mer tilfredsstillende måte, samtidig som det vil være mulig å se på responsen til vevet ved eventuell behandling. I tillegg vil problemer med reproduserbarheten, bias og rom for tolkning bli betydelig redusert.

2.7 Diagnostisk test

For å beskrive hvor god den diagnostiske verdien og nøyaktigheten en sekvens har til å detektere eller ekskludere patologi, gjøres det diagnostiske tester (Lydersen, 2017). Disse testene bør være så nærme som mulig 100%. To sentrale faktorer er sensitivitet og spesifisitet. Sensitiviteten til en sekvens beskriver sannsynligheten for at sekvensen viser patologi hos en syk pasient (positiv test). Spesifisitet derimot beskriver sannsynligheten for at det er normale funn på sekvensen til en frisk person (negativ test).

Videre i den diagnostiske testen, vil være å se på sannsynligheten for at disse resultatene er korrekte (Lydersen, 2017). Dette blir beskrevet som positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV). Positiv prediktiv verdi er sannsynligheten for at pasienten er syk ved positiv test, mens negativ prediktiv verdi beskriver sannsynligheten for at pasienten er frisk ved negativ test. Jo høyere verdi, jo større sannsynlighet er det for at testene stemmer.

2.8 Avgrensning av oppgave

For å kunne se på MR sin rolle i beslutningsgrunnlaget for trombolysbehandling har vi valgt på å se dagens MR-sekvenser, i tillegg til at vi ser på PWI som en ekstra sekvens for å se hva denne kan bidra med. Vi tar også for oss hvilke muligheter en har ved bildeanalyse.

I dag blir de aller fleste MR-undersøkelser analysert visuelt av en radiolog og beskrevet ut fra det.

Det finnes også andre metoder for å analysere bilder, som å hente ut vokselverdier som igjen kan fortelle om underliggende patologi, altså kvantifisering av MR-bildene og bildebaserte biomarkører. Kvantifisering vil si at en måler ulike verdier i vev for å se på de fysiske vevsegenskapene (Tofts, 2003, s. 3-4). På den måten kan vi få en annen fremvisning av hva som faktisk skjer i vevet (fysiologien).

3.0 Metode

Vi vil i dette kapittelet ta for oss metoden vi har benyttet for å besvare problemstillingen. En litteraturstudie er en studie der man går ut ifra en tydelig formulert problemstilling som man finner svar på ved å identifisere, velge ut, vurdere og analysere relevant forskning som allerede foreligger. Vi tar for oss fordeler og ulemper med metoden som er brukt, samt fremgangsmåte for datainnsamlingen i litteraturstudien, i tillegg til inklusjon- og eksklusjonskriterier. I dette kapittelet blir det også forklart fremgangsmåte for dataanalyse, samt forskningsetikk og kildekritikk.

3.1 Litteraturstudie

Ifølge Dalland (2017, s. 195) er det viktigste med oppgaven å velge en metode som antas å gi best mulig data til å belyse den valgte problemstillingen, noe som er grunnlaget for at vi har valgt litteraturstudie som metode. Det finnes flere forskjellige definisjoner på hva en litteraturstudie er. Aveyard (2019, s. 2-3) beskriver litteraturstudie som en systematisk gjennomgang av den eksisterende litteraturen omkring en gitt problemstilling. Litteraturstudie har en tydelig definert spørsmålsformulering/problemstilling, som blir besvart ved å søke etter relevant teori og forskning.

Fordelen med litteraturstudie er muligheten til å samle inn den nyeste forskningen om et tema på et internasjonalt nivå (Aveyard, 2019, s. 4). Det gis et teoretisk perspektiv og grunnmur, samt en god oppsummering av kunnskap. I en litteraturstudie er det mulig å utvikle ny innsikt i et tema, ved å gå gjennom flere forskningsartikler sammen, istedenfor å se én artikkel isolert (Aveyard, 2019, s. 6). Vi ønsker å se på hvordan MR kan bedre beslutningsgrunnlaget for å identifisere pasienter med WUS for trombolysebehandling. Det er da en stor fordel å kunne se på forskjellige forskningsartikler samlet, for å få en sammenheng mellom resultatene og komme til en konklusjon.

En av ulempene med litteraturstudie er at en må benytte seg av allerede eksisterende forskning, og ikke utføre en egen forskning via et eksperiment. En annen ulempe er at det er risiko for at enkelte forskningsartikler blir ekskludert, grunnet annet språk enn norsk eller engelsk. Analysen av disse artiklene vil derfor ikke være gjennomførbart, og relevant informasjon til studiet kan bli utelukket.

3.1.1 Validitet og reliabilitet

Med tanke på at vi i denne litteraturstudien hentet informasjon som er skrevet av andre, er kildekritikk viktig. Valgt metode skal være med på å gi troverdig kunnskap, og kravene til validitet og reliabilitet skal være oppfylt (Dalland, 2017, s. 40).

Validitet står for relevans og gyldighet, som vil si at det vi ønsker å måle må ha en relevans og være gyldig for det problemet som undersøkes (Dalland, 2017, s. 40). Derfor er det viktig at problemstillingen er godt utformet, slik at den blir så god som mulig. Derfor må en spørre seg selv i utformingen av problemstillingen om den gir svar på det vi ønsker å finne ut, noe vi mener den gjorde. Teorien vi har inkludert er fornuftig i forhold til hensikten og formålet til studien, noe som er viktig med tanke på validiteten.

Reliabilitet betyr pålitelighet, og handler om hvorvidt undersøkelsen er til å stole på, og at målinger/resultatene er utført korrekt (Dalland, 2017, s. 40). Derfor er det ved litteraturstudie viktig med redegjørelse for hvordan data er innhentet, samt eventuelle feilkilder som kan påvirke resultatene. Vi har videre i kapittelet redegjort for hvordan vi har hentet inn resultatene til vår litteraturstudie.

3.2 Datainnsamling

Fremgangsmåten for søkeprosessen og valg av referanser, spiller en sentral rolle i litteraturstudier, samt danner grunnlaget for hvilke resultater en får fremstilt (Dalland, 2017, s. 214). Hvordan vi har tenkt til å gjennomføre dette blir presentert videre.

3.2.1 Søke- og utvalgsprosess

For å få en oversikt over valgt tema og hvilke artikler som fantes, utførte vi et eksplorativt søk i Google Scholar. Der fant vi flere artikler som kunne være relevant for vår oppgave, men søkene ga for mange treff til å få en god nok oversikt over vår problemstilling. Vi gikk derfor videre med å søke i forskjellige databaser etter artikler til bruk videre i oppgaven.

Det første vi gjorde var å søke i databasen Epistemonikos, for å se om det allerede fantes nyere systematiske oversikter for vårt tema. Vi fant flere systematiske oversikter som omhandlet WUS, men ingen som omhandlet nøyaktig det samme som vår problemstilling. Vi valgte derfor å gå videre med den valgte problemstillingen, og fortsatte søk i databaser. Søkene ble hovedsakelig gjort i Medline og Cinahl med forskjellige søkekombinasjoner for å finne frem til de relevante artiklene. Bibliotekaren ved Høgskulen på Vestlandet opplyste oss om at Medline og Pubmed stort sett hadde de samme artiklene, og på grunnlag av dette valgte vi å ikke bruke Pubmed. Vi valgte derfor kun å bruke tre databaser til vårt litteratursøk. De valgte databasene inneholder mange gode medisinske tidsskrifter, og er derfor hovedgrunnen til at nettopp disse ble valgt.

For å strukturere og finne søkeord til litteratursøket, benyttet vi oss av Population Intervention Context Outcome (PICO). PICO er et verktøy som hjelper med å gjøre problemstillingen tydelig og presis, samt hjelp til søk etter forskning om det gitte temaet ("PICO," 2016).

Tabell 1: PICO, grunnlag for litteratursøk

P – Patient/Problem	Patient with WUS
I - Intervention	Image quantification and PWI
C - Sammenligning	DWI-FLAIR mismatch
O - Outcome	Better decision basis of patients for treatment

For å identifisere alle artikler som potensielt kunne være relevante, valgte vi å benytte oss av både fullstendig ord og forkortelser i søkene. Disse ble kombinert med OR som beskrevet i tabell 2. I tabell 2 kan en i tillegg se hvilke søkeord vi kombinerte med AND, for å få et presist treff.

Tabell 2: Oversikt over søkeord og kombinasjon

OR	AND							
	Søkeord/ kombinasjon ->	1	2	3	4	5	6	7
		- Stroke	- Magnetic resonance imaging - MRI	- Diffusion magnetic resonance imaging - DWI	- Fluid attenuated inversion recovery - FLAIR	- Perfusion imaging - PWI	- Quantitative	- Wake up stroke

I og med at vi ser på hvordan MR kan bedre beslutningsgrunnlaget for trombolysebehandling for pasienter med WUS, var det nødvendig å utføre forskjellige søkekombinasjoner for å finne aktuelle artikler. Vi søkte med forskjellige kombinasjoner for å få frem artikler som handler om de forskjellige sekvensene. En oversikt over database og hvilken «AND» kombinasjon som ble gjort, er vist i tabell 3. Kombinasjonene OR ble konsekvent brukt gjennom alle søkene, og alltid fullstendig ord og forkortelser i hvert søk. Det ble søkt i flere databaser, uten resultater. Videre nevner vi de søkene som ga oss relevante artikler som ble valgt ut.

Tabell 3: Viser database, søkeord/kombinasjon og antall treff

Database	Søkeord-nummer	Antall treff
Medline søk 1	1 + 3 + 4	193
Medline søk 2	1 + 2 + 5	267
Cinahl	1 + 2 + 6	132
Epistemontos	7	14
Totalt:		606

Gjennomføringen av søkene ga oss totalt 606 artikler. Tabell 3 viser i hvilke databaser disse artiklene ble funnet, samt hvilken søkekombinasjon som ble brukt. Vi startet med å filtrere treffene i databasene etter inklusjonskriteriene. Det ble ekskludert 391 artikler publisert før 2015, samt seks artikler som ikke var skrevet på engelsk eller norsk språk. Deretter sjekket vi manuelt for duplikater, og tolv duplikater forelå. Vi gikk så igjennom titlene på artiklene for å vurdere relevans, hvor 109 titler var relevante. Siste steget var å lese gjennom abstraktet til de 109 artiklene, for å ekskludere de som ikke oppfylte inklusjonskriteriene. Dette resulterte i et utvalg på åtte artikler som er benyttet til å besvare vår problemstilling, vist i tabell 4.

3.2.2 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

I prosessen med å velge ut relevante artikler for vår problemstilling, hadde vi sett oss ut følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier:

- Pasienter med wake up stroke eller slag
- Modalitet: MR
- Engelsk eller norsk språk
- Publisert år 2015 og senere

Eksklusjonskriterier:

- Pasienter med andre type sykdom
- Andre modaliteter
- Ikke engelsk eller norsk språk
- Publisert tidligere enn år 2015

Bakgrunnen for valg av disse inklusjons- og eksklusjonskriteriene er begrensning av antall treff under søkene, samt å få frem nyere forskning om temaet. Vi valgte derfor å sette en grense på maks fem år tilbake i tid. Samtidig var det nødvendig at artiklene handlet om MR, og ikke andre modaliteter, ettersom det er MR vi har valgt å fokusere på. Vi valgte å ta med både WUS og slag, ettersom flere artikler omhandler begge deler som kunne gi oss svar på problemstillingen.

3.3 Utvalg

Etter å ha utført søk i databasene vist ovenfor, samt fulgt inklusjons- og eksklusjonskriteriene, valgte vi syv artikler til denne litteraturstudien. I tillegg inkluderte vi ytterligere en artikkel etter å ha gjennomført et håndsøk i tidsskriftet *Stroke*, etter et tips fra veileder. Hvordan vi har analysert artiklene, vil bli beskrevet videre. Under i tabell 4 har vi inkludert en litteraturmatrise inspirert av Thidemann (2015, s. 90). Matrisen gir en oversikt over artiklene vi har valgt, hvilke databaser de er hentet fra, tidsskriftene de er publisert i og hovedelementene i hver artikkel.

Tabell 4: Litteratormatrise

Art. nr.	Forfattere Publiseringsår Tidsskrift	Tittel på artikkel	Database	Type studie	Hensikten med studien
1	(Odland, Saervoll, Advani, Kurz & Kurz, 2015, s. 1-6) <i>Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine</i>	«Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients?»	Medline	Retrospektiv studie	Undersøke om for mange pasienter med WUS blir ekskludert ved bruk av DWI-FLAIR mismatch som kunne hatt nytte av behandling
2	(Emeriau, Benaissa, Toubas, Pombourcq & Pierot, 2016, s. 155-162) <i>Journal of Neuroradiology</i>	«Can MRI quantification help evaluate stroke age?»	Medline	Retrospektiv studie	Se på nytten kvantifisering av DWI og FLAIR har sammenliknet med visuell beskrivelse av DWI-FLAIR mismatch
3	(Campbell et al., 2019, s. 139-147) <i>The Lancet</i>	«Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data»	Epestimonikos	Systematic review	Se på om behandlingsvinduet kan utvides fra 4,5-9 timer ved hjelp av å se på penumbra på PWI
4	(Demeestere, Wouters, Christensen, Lemmens & Lansberg, 2020, s. 1017-1024) <i>Stroke</i>	«Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke From Time to Tissue»	Gjort et håndøk i Stroke	Review	Vurdere både CT perfusjon og PWI sin rolle i å detektere infarkt ved å se på klinisk nytte, tekniske aspekter og ulemper
5	(Zaro-Weber et al., 2019, s. 875-886) <i>ANNALS of Neurology</i>	«Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15O-positron emission tomography»	Cinahl	Prospektiv studie	Vurdere detektering av penumbra på PWI og bekrefte gyldigheten av det ved hjelp av ¹⁵ O-positron emission tomography

6	(Legge et al., 2017, s. 1582-1587) <i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i>	«Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Signal Intensity Can Identify Stroke Within 6 and 8 Hours»	Cinahl	Studie	kvantifisering av FLAIR som en mulighet for å estimere tiden for når symptomene oppsto, opptil åtte timer
7	(Jakubicek et al., 2019, s. 167-173) <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i>	«Modified DWI-FLAIR mismatch guided thrombolysis in unknown onset stroke»	Medline	Retrospektiv studie	Undersøke mulighetene modifisert DWI-FLAIR mismatch som tillater delvis positiv FLAIR, har for at slagpasienter kan få trombolysebehandling
8	(Vupputuri, Ashwal, Tsao, Haddad & Ghosh, 2017, s. 3012-3015) <i>Institute of Electrical and Electronics Engineers</i>	«MRI based Objective ischemic Core-Penumbra Quantification in Adult Clinical Stroke»	Medline	Studie	Se på den diagnostiske nøyaktigheten Hierarchical Region Splitting (HRS) basert PWI/DWI er på å avgrense infarkt og skille mellom core og Penumbra i forhold til visuell evaluering.

3.4 Analyse

For å systematisere innholdet i utvalgte artikler, benyttet vi oss av en form for tematisk analyse, hvor innholdet sorteres ut ifra hva de handler om. Analyse er en prosess som går ut på organisering, tolkning og sammenfatning av datamateriale. En tematisk analyse er en enkel analysemetode med en gjennomgang av den innsamlede litteraturen. (Aveyard, 2019, s. 141)

Vi begynte med å lese nøye gjennom alle artiklene for å få oversikt over gjentagende temaer. Det første steget i analysen er å identifisere hvilke temaer en ønsker å studere (Aveyard, 2019, s. 141-142). For å kunne gjøre dette gikk vi grundig gjennom resultatene i de forskjellige artiklene, for å identifisere hvilke temaer vi ønsker å benytte oss av. Etersom vi har artikler som omhandler mye av de samme kombinerte temaene, mens enkelte artikler kun ett tema, fant vi det mest hensiktsmessig å dele temaene inn i de forskjellige MR-sekvenser vi skal trekke frem, og kvantifisering.

Videre brukte vi markeringstusj for å skape fargekoder til de forskjellige temaene. Dette for å danne oss oversikt over hvilke artikler som tilhører de forskjellige temaene, vist i tabell 5. Fargekodene ble benyttet gjennom hele analysen, og dannet i tillegg grunnlaget for inndelingen valgt i resultatdelen. Tabell 5 viser en oversikt over hvilke artikler som inneholder de forskjellige temaene, samt hvor vi har brukt resultatene. Artikkelnummeret til de respektive artiklene er vist i tabell 5.

Tabell 5: Tematisk analyse av artiklene

INNDELING ETTER TEMA	ARTIKKELNUMMER
DWI-FLAIR mismatch	1, 2, 7
Kvantifisering	2, 4, 5, 6, 8
PWI	2, 4, 5, 8
DWI-PWI mismatch	3, 4, 8

3.5 Forskningsetisk vurdering

Vi har valgt litteraturstudie som metode for å kunne svare på vår problemstilling og benytter oss av allerede eksisterende forskning, noe som gjør at vi må være etisk bevisste gjennom vår oppgave. I følge Generelle forskningsetiske retningslinjer ("Generelle forskningsetiske retningslinjer," 2016) har vi ansvar for egen troverdighet av oppgaven, noe som innebærer at vi referer til verk/data som ikke er vårt eget, samt viser til hvor dataene kommer fra. Vi har derfor gjennom oppgaven vært bevisste på at vi henviser der hvor vi benytter oss av andres verk/data, slik at forfatteren får sin anerkjennelse for sitt arbeid. Vi har henvist til kilder på en korrekt måte i teksten, ved å benytte referansestil APA-6, etter Høgskulen på Vestlandet sine retningslinjer for oppgaveskriving. En annen metode for å øke troverdigheten til oppgaven er at vi har benyttet oss av sjekklister for å kritisk vurdere artiklene ("Sjekklistene," 2016).

Ved utvalg av artikler til oppgaven var vi bevisste på å bruke artikler som følger etiske retningslinjer med tanke på anonymitet og krav til taushetsplikt i de studiene der vi har benyttet pasientinformasjon. Derfor er alle våre artikler benyttet i studien blitt etisk evaluert og godkjent av etisk komité. I tillegg har pasientene skrevet under et skriftlig samtykke. Artiklene som er inkludert i denne oppgaven er publisert i fagfelleverderte tidsskrifter.

4.0 Resultat

Hensikten med oppgaven er å belyse hvilken rolle MR har for å bedre beslutningsgrunnlaget for trombolysebehandling. I dette kapittelet skal vi presentere resultatene fra de valgte artiklene med bakgrunn fra vår problemstilling. Resultatene vil bli presentert ut fra den tematiske analysen vi har gjort (tabell 5).

4.1 DWI-FLAIR mismatch

Ved spørsmål om WUS og for å tidfeste når slaget inntraff blir det brukt forskjellige tilnærminger for å bestemme om pasientene utenfor tidsvinduet på 4,5 timer kan ha nytte av trombolysebehandling (Odland et al., 2015, s. 141). DWI-FLAIR mismatch har vist en høy PPV (83-87%) når det kommer til å identifisere pasienter til behandling innenfor 4,5 timer fra symptomdebut. Emeriau et al. (2016, s. 156) sier at DWI-FLAIR mismatch blir basert på visuell evaluering av FLAIR hyperintensitet, noe som kan føre til en subjektiv selektering av pasienter. Dette blir også beskrevet i studien til Jakubicek et al. (2019, s. 167), hvor de tror at DWI-FLAIR fører til overselektering av pasienter, altså at for mange ikke får behandling.

Studien gjort av Odland et al. (2015, s. 2) bruker mRS og NIHSS for å kunne gradere utfallet av behandlingen. Både pasienter med og uten mismatch fikk behandling. Fire av ti pasienter som MR- bildene viste, hadde en DWI-FLAIR mismatch, og en reduksjon av NIHSS på fire i gjennomsnitt (Odland et al., 2015, s. 3). Seks av ti pasienter hadde en DWI-FLAIR match, med en reduksjon av NIHSS på 4,8 i gjennomsnitt. 50% av begge gruppene hadde en reduksjon av mRS etter tre måneder, hvorav gruppen med match hadde en reduksjon på ett poeng, og gruppen med mismatch hadde en reduksjon på to poeng (Odland et al., 2015, s. 4). Dagens retningslinjer for behandling, ville ekskludert 60% av pasientene i studien, som likevel viste forbedring av behandlingen. En studie presentert i artikkelen (Thomalla et al., referert i Odland et al., 2015, s. 4) viser at DWI-FLAIR innenfor 4,5 timer etter symptomdebut har en PPV på 83% og en NPV på 54%, sensitivitet på 62% og spesifisitet på 78%.

I følge Jakubicek et al. (2019, s. 171) kan en modifisert DWI-FLAIR mismatch, som tillater en delvis positiv FLAIR, inkludere flere pasienter for behandling. Den originale DWI-FLAIR mismatchen innenfor 4,5 timer, har i denne studien en spesifisitet på 78% og en PPV på 83% (Jakubicek et al., 2019, s. 168). For å vurdere utfallet av pasientene, så de på NIHSS og mRS.

Gruppen som fikk trombolysbehandling ut fra en modifisert mismatch, hadde en nevrologisk forbedring på fire eller mer, som var mer enn det dobbelte av kontrollgruppen som ikke fikk trombolysbehandling. 15 pasienter med trombolysbehandling og 13 pasienter i kontrollgruppen oppnådde en mRS på 0-1 etter tre måneder. Forskjellen på utfallet hos de som hadde en mismatch og en modifisert mismatch viste lik nevrologisk forbedring.

4.1.1 Kvantifisering/bildeanalyse av MR-bilder for pasientseleksjon

Emeriau et al. (2016, s. 155) ser på visuell tolkning av DWI-FLAIR mismatch opp mot kvantifisering av DWI-bilder for å detektere lesjonsalder. Kvantifisering av signalforandringene på DWI kan med en høy PPV (91,1%), sensitivitet (67,5%) og spesifisitet (65,5%) identifisere pasienter med slag innenfor 4,5 timer (Emeriau et al., 2016, s. 158). Den visuelle tolkningen av DWI-FLAIR mismatch til å detektere slag, har en sensitivitet på 55%. Emeriau et al. (2016, s. 159) sier at en kan benytte seg av bildekvantifisering når den visuelle tolkningen er utfordrende. I tillegg blir det nevnt at FLAIR parameterne alene ikke kan detektere lesjonsalder. I følge Emeriau et al. (2016, s. 161) vil bildekvantifisering ta omtrent fem minutter per pasient.

Analysering av FLAIR-bilder kan gjøres både kvalitativt og kvantitativt, hvor denne studien ser på forskjeller mellom disse to analysemetodene (Legge et al., 2017, s. 1582). I følge Legge et al. (2017, s. 1582-1583) vil kvalitativ analyse, hvor en visuelt ser på hyperintensiteten ved å kategorisere den som negativ, subtil eller lys, ha lav sensitivitet og NPV grunnet subjektive vurderinger. Den kvantitative analysen av FLAIR hyperintensitet viste at en signalintensitet på $\leq 1,18$ kan identifisere pasienter innenfor seks timer siden symptomdebut med sensitivitet på 86% og spesifisitet på 79%. For å identifisere innenfor åtte timer var sensitivitet på 89% og spesifisitet på 76% (Legge et al., 2017, s. 1584). Den kvalitative analysen viste en spesifisitet på 94% for å detektere pasienter innenfor seks timer fra symptomdebut og viser en lav sensitivitet på 33%. I følge Legge et al (2017, s. 1585) vil kvantifisering av sekvensen være med på å konstatere om pasienten har nytte av behandling utenfor tidsvinduet. Resultatene viser at verdiene til signalintensitet ved FLAIR kan nøyaktig identifisere slag innenfor seks- og åtte timers vindu.

4.2 PWI

I følge Emeriau (2016, s. 161) vil PWI med parametrisk kart for å detektere WUS være et alternativ til FLAIR for å se på omfanget av infarkt. I akutt iskemisk slag påstår Demeestere et al. (2020, s. 1017) og Zaro-Weber et al. (2019, s. 875) at PWI vil være med på å øke den diagnostiske nøyaktigheten ved å se på iskemisk penumbra og forbedre funksjonelt utfall for pasienter utenfor tidsvinduet for behandling, dvs. 4,5 timer. For å selektere pasienter for behandling utenfor tidsrammen, er en nøyaktig identifisering av iskemisk penumbra ved hjelp av PWI viktig, i følge Zaro-Weber et al. (2019, s. 875). I studien til Vupputuri et al. (2017, s. 3012) blir det sett på om HRS basert PWI-DWI (automatisert bildeanalyse) kan øke diagnostiske verdien og nøyaktigheten.

En visuell tolkning av perfusjonskart har nedslående resultater grunnet subjektiv beskrivelse som ikke er nøyaktig nok til å fatte en beslutning for behandling (Demeestere et al., 2020, s. 1017). For klinisk bruk er målet en objektiv tilnærming ved å kvantifisere størrelsen på reversibelt vev (penumbra) og irreversibelt vev (infarktkjerne). Som nevnt i litteratormatrisen, går studien til Zaro-Weber et al. (2019, s. 876) ut på å se på perfusjonskart for å detektere penumbra. Studien viser at T_{max} er den beste perfusjonsparameteren for akkurat dette. Sensitiviteten og spesifisiteten til T_{max} på $>5,6$ sekunder er på 81% (Zaro-Weber et al., 2019, s. 879). Disse resultatene samsvarer med oversiktsartikkelen av Demeestere et al. (2020, s. 1019). Zaro-weber et al. (2019, s. 880 og 882) beskriver videre at T_{max} er en metodeuavhengig parameter som ser på tiden det går fra kontrastinjeksjon til maks endring av signalintensiteten på vevets responskurve og er pålitelig for å detektere penumbral flow opp mot 48 timer etter symptomdebut. Andre perfusjonsparametere som CBV og MTT er avhengige parametere da de bruker hele responskurven. Videre sier Zaro-Weber (2019, s. 884) at perfusjonskart basert på T_{max} kvantifisering av penumbra bidrar til å selektere hvilke pasienter som har nytte av revaskularisering utenfor det fastbestemte tidsvindu på 4,5 timer. I følge Demeestere et al. (2020, s. 1022) mener de at perfusjonsvektet MR kan føre til at behandlingsvalget kan gjøres basert på den individuelle pasientens hjerne og ikke avhenger av tidsvinduet.

4.2.1 DWI-PWI mismatch

Den systematiske oversikten og meta-analysen til Campbell et al. (2019, s. 139) ser på om DWI-PWI mismatch kan benyttes for å utvide tidsvinduet for behandling fra 4,5- 9 timer, ved å se på tre tidligere studier. Pasientene som mottok trombolysbehandling mellom 4,5- 9

timer etter symptomdebut som ble avbildet med enten CT-perfusjon eller DWI-PWI mismatch viste en forbedring på 10% mer enn de pasientene som mottok placebo (Campbell et al., 2019, s. 144-145). Det var en hyppigere tendens for intracerebral blødning (ICH) med 4% hos de som mottok trombolysebehandling, enn hos gruppen med placebo. Campbell et al. (2019, s. 144) påstår at fordelene med trombolysebehandling overgår ulempene. Risikoene for trombolysebehandling i det utvidete tidsvinduet, er på lik linje med de som får behandling innenfor 4,5 timer. De tre studiene inkludert i meta-analysen hadde relativt likt resultat for behandlingseffektene (Campbell et al., 2019, s. 145). Studien nevner at DWI-PWI mismatch kan benyttes for selektering av pasienter for behandling senere enn 4,5 timer etter symptomdebut. En studie presentert i artikkelen til Demeestere et al. (Albers et al. referert i Demeestere et al., 2020, s. 1019) sier at pasienter med DWI-PWI mismatch mellom tre-seks timer, mottok trombolysebehandling, hadde et gunstig utfall fra dette.

Vupputuri et al. (2017, s. 3014) sammenlignet forskjeller ved visuell avgrensning av penumbra og infarktkjerne, opp mot en automatisert kvantifisering (HRS). Resultatene viste at den foreslåtte metoden var effektiv til å estimere lesjonsvolum på de ulike skadegruppene med liten variasjon i verdiene mot visuell avgrensning. HRS overestimerte verdiene av penumbra i gruppen med «alvorlig» infarkt, men den estimerte med bedre nøyaktighet i gruppene som hadde «moderat» og «mildt» infarkt. Sensitiviteten på HRS var høyest i gruppen «alvorlig» med ca. 80%. Spesifisiteten var høy i alle gruppene, men høyest i gruppen «mild» med om lag 99%. Den visuelle sammenligningen av DWI-PWI HRS og manuell avgrensning av penumbra og infarktkjernen viser at den visuelle avgrensningen har tendens til å tegne infarktkjernen for stort i forhold til penumbra i gruppene «alvorlig» og «moderat», i tillegg til at det er tidskrevende, samt åpent for subjektive tolkninger (Vupputuri et al., 2017, s. 3015). I gruppen «mild» blir penumbra visuelt avgrenset for stort i forhold til infarktkjernen. Videre beskriver Vupputuri et al. (2017, s. 3015) at å bruke HRS på DWI-PWI resulterer i god avgrensning av lesjonen, og kan være nyttig for å bestemme behandling.

5.0 Diskusjon

Nøyaktige og sensitive diagnostiske metoder er viktige for å finne riktig behandlingsstrategi for den enkelte pasient. Hensikten med oppgaven er å undersøke hvordan MR kan bedre beslutningsgrunnlaget for hvilke pasienter som kan få trombolysebehandling. Informasjon om timing (når slaget inntraff) og omfang er viktige faktorer når behandlingsstrategi skal velges. Her vil vi diskutere resultatene fra artiklene opp mot innledning og teorikapittelet. Inndelingen i diskusjonen vil være etter MR-sekvenser og vi kommer til å diskutere det opp mot utfallet etter behandling, samt hvilken rolle tiden har ved diagnostisering av WUS.

5.1 DWI og FLAIR

Mismatch eller match i signalintensitet, eller grad av endring i signalintensitet i DWI- og FLAIR-bilder kan hjelpe å tidsbestemme symptomdebut innen 4,5 timer. DWI og FLAIR inngår i dag som en standardprotokoll ved Helse Vest (*MR wake up stroke*, 2019), for å se etter mismatch. DWI blir benyttet for å detektere infarktkjernen, som gir signalendring på grunn av cytotoxisk ødem i løpet av få minutter. FLAIR sekvensen blir benyttet som en klokke, ved detektering av vasogent ødem, som ikke utvikler seg før etter de påfølgende fire timene etter slaget oppsto. DWI-FLAIR mismatch kan derfor bli brukt til å kunne detektere om slaget er innenfor et tidsvindu på 4,5 timer.

Ut ifra resultatene presentert i kapittel fire ser vi at det blir brukt forskjellige tilnærminger for å selektere hvilke pasienter som kan ha nytte av trombolysebehandling (Odland et al., 2015, s. 141). En av disse tilnærmingene er kvalitativ analyse, som baserer seg på visuell tolkning av bildene. Metodikken er i stor grad subjektiv, som igjen kan gjenspeiles i metodens sensitivitet for å detektere små endringer. Dette viser Emeriau et al. (2016, s. 156) i sin studie, der en visuell tolkning av DWI-FLAIR vil ha en lav sensitivitet (55%) for å tidsbestemme slag innenfor 4,5 timer. Dette viser oss at det vil være en del pasienter som havner i en usikkerhetsgruppe, hvor de subjektive visuelle tolkningene er avgjørende for om pasienten får behandling. Dette samsvarer også med studien til Jakubicek (2019, s. 167), hvor det påpekes at DWI-FLAIR vil føre til overselektering, altså for mange pasienter blir ekskludert for behandling.

Den andre tilnærmingen derimot er kvantitativ analyse, som baserer seg på å direkte måle ulike verdier i vevet ved forskjellige parametere (Tofts, 2003, s. 3-4). En kvantifisering av

signalintensiteten er en objektiv tilnærming som kan etterprøves og eventuelt graderes. Kvantitativ tilnærming av DWI signalet har en høyere sensitivitet og PPV på 67% og 91,1%, og vil derfor ha en høyere evne til å tidfeste slag innenfor 4,5 timer enn visuell tolkning som nevnt tidligere. Kvantifisering kan være en fordel når den visuelle tolkningen er utfordrende eller når den subjektive tolkningen blir et problem (Emeriau et al., 2016, s. 158-159). En kvantitativ metode vil gi mer nøyaktighet i undersøkelse og analyse av hjernen, da endringer i signalintensitet blir brukt for å detektere skadeomfanget (Sack & Schaeffter, 2018, s. 390-391). Denne metoden vil da ikke bli påvirket av subjektiv tolkning, noe som styrker den diagnostiske nøyaktigheten.

Ulempen med DWI-FLAIR mismatch er at den ikke sier noe om det finnes reversibelt vev til stede. Det kan da tenke seg at enkelte pasienter vil bli ekskludert fra behandling. Fordelene er at en visuell tolkning av signalforandringene på FLAIR viser tydelig om signalene er hyperintense, og dermed om det foreligger en match med en spesifisitet på 94% (Legge et al., 2017, s. 1584).

I sin studie, rapporterer Legge et al. (2017, s. 1584) at kvantitativ analyse av signalendringen i FLAIR-bildene kan være med på å detektere alvorlighetsgraden til slaget. En økt signalintensitet på FLAIR gjenspeiler utviklingen av det vasogene ødemet, som oppstår over timer til dager etter hvert som infarkt utvikler seg. En signalintensitetsratio på $\leq 1,18$ mellom affisert vev og normalt vev kan bidra til å identifisere pasienter med WUS som kan ha nytte av behandling opp til seks timer etter symptomdebut. Dette vil si 1,5 time lenger enn det anbefalte tidsvinduet per nå. Metoden viste også høy sensitivitet og spesifisitet, som er en forutsetning for å kunne selektene pasienter til en behandling som potensielt kan medføre risiko. Det vil være en sjanse for at pasienten kan få ICH, dersom det blir gitt behandling. I to av studiene var utfallet likt med de som fikk behandling, mens det i studien til Campell et al. (2019, s. 144) var det 4% flere tilfeller av ICH i gruppen som fikk behandling versus de som fikk placebo. Dette er viktig å ta i betraktning når en venter fordeler mot ulemper ved vurdering av eventuell behandling. Med tanke på at pasientene kan ha reversibelt vev, og derfor ha nytte av behandling, kan en tenke seg at risikoen ved behandling er mindre enn fordelene.

5.2 PWI og DWI

PWI og påfølgende bildeanalyse og generering av parametriske kart kan visualisere og kvantifisere penumbra, definert som «tissue at risk», som kan reddes ved reperfusjon innen en viss tid. I følge Emeriau (2016, s. 161) kan PWI være et alternativ til FLAIR, ettersom den kan selektere pasienter for behandling utenfor tidsrammen på 4,5 timer. Hensikten med PWI er å gi oss en indikasjon på hvilket område med «tissue at risk» som krever behandling for å få tilbake perfusjonen i vevet. Denne sekvensen kan derfor være med på å øke den diagnostiske nøyaktigheten, samt forbedre det funksjonelle utfallet til pasientene (Demeestere et al., 2020, s. 1017) (Zaro-Weber et al., 2019, s. 875).

En visuell tolkning av perfusjonskart har i følge Demeestere (2020, s. 1017) nedslående resultater grunnet subjektive beskrivelse, som kan avhenge av arbeidserfaring samt artefakter. Visuell tolkning av perfusjonskart kan være utfordrende, da en selv må avgrense hvilke områder som har ulike fargekoder samt hvilken verdi de har. Derfor kan en benytte seg av kvantitative metoder for å analysere perfusjonskartet. T_{max} -kartet baserer seg på kontrastkurveforløpet og indikerer hvordan blodgjennomstrømmingen i vevet er. Det er med dette den beste perfusjonsparameteren for å detektere perfusjon med sensitivitet og spesifisitet på 81% ved infarkt. CBV, CBF og MTT er også perfusjonsparametere som kan benyttes. Disse er avhengig av hele blodomløpet i hjernen, altså arteriell input til venøst output, noe som gjør det mer pålitelig å benytte T_{max} for å detektere penumbral flow opp til 48 timer etter symptomdebut. Kvantifisering av perfusjonskartet ved å se på T_{max} kan derfor bidra til å selektere hvilke pasienter som har nytte av revaskularisering utenfor det fastbestemte tidsvinduet på 4,5 timer (Zaro-Weber et al., 2019, s. 884).

En annen metode for å bruke PWI er å knytte det opp mot DWI som er en del av standardsekvensen til Helse Vest sin protokoll ved WUS (*MR wake up stroke*, 2019). DWI som nevnt tidligere er med på å detektere skadeomfanget ved et hjerneslag relativt raskt, ved å se på cytotoxisk ødem. PWI blir brukt for å få innsikt i vevsperfusjonen. Ved benyttelse av disse sekvensene i kombinasjon kan det gi en større mulighet enn hver for seg, ved få oversikt over hva som er reversibelt og irreversibelt vev. Diffusjonssekvensen har noen begrensninger ved at den viser det irreversible vevet, altså infarktkjernen, men viser ikke visuelt noe om penumbra, der vevsskaden er reversibel. Dette gjør derimot PWI, ved at den viser områder med begrenset perfusjon, men deler av dette kan være reversibelt (penumbra). I praksis blir ofte denne mismatchen visuelt sammenlignet. Ved visuell avgrensningen av infarktkjerne og

penumbra viser det i studien til Vupputuri et al. (2017, s. 3015) at radiologene har en tendens til å tegne infarktkjerneområdet for stort i forhold til penumbra, og det irreversible området vil ofte bli større enn det realiteten er. En stor visuell avgrensning av infarktkjerne i forhold til realiteten, kan føre til at pasienter blir ekskludert fra behandling fordi det antas at det er lite reversibelt vev som har nytte av behandling. Fordelen med visuell sammenligning av DWI-PWI mismatch er at en får åpnet muligheten til å detektere reversibelt vev, og derfor inkludere flere pasienter til behandling. Dersom en kvantifisering av DWI-PWI ikke er mulig å gjennomføre grunnet tidsperspektiv og tilgjengelighet, kan likevel en visuell sammenligning benyttes som en «tissue clock» istedenfor et tidsvindu på 4,5 timer som blir benyttet i dag.

En kan også ved DWI-PWI mismatch benytte seg av automatisert kvantifisering, for å sikre bestemmelsesgrunnlaget for behandling. Dette brukte Vupputuri et al. (2017, s. 3014) for å sammenligne diagnostisk verdi mot visuell DWI-PWI mismatch. Ved å benytte kvantifisering eller automatisert HRS, kan en øke sensitiviteten og spesifisiteten ved deteksjon av infarktkjerne og penumbra, samtidig som det er tidsbesparende. Dette blir diskutert senere i kapitlet.

I tillegg til at DWI-PWI mismatch kan benyttes for å detektere reversibelt og irreversibelt vev, kan PWI sekvensen bidra til at tidsvinduet for behandling bli utvidet fra 4,5 timer til 9 timer (Campbell et al., 2019, s. 139). Dette kan vi se ved at studien til Campbell et al. (2019, s. 144-145) viser at pasienter som mottok behandling etter det gitte tidsvinduet på 4,5 timer, hadde nevrologiske forbedringer på 10% mer enn placebo-gruppen. Det kan derfor tenkes at å sammenligne PWI med DWI kan innebære å se bort ifra tidsvinduet for behandling, men heller basere beslutningene for behandling ut ifra pasientens individuelle resultater. På denne måten kan bestemmelsesgrunnlaget for behandling basere seg på vevets endringer, istedenfor tiden fra symptomdebut. Nytt av behandling utenfor tidsvindu vil bli diskutert i neste underkapittel.

5.3 Tid og behandling

For å komme frem til hvilke sekvenser og metoder som bør brukes ved bildediagnostikk, er det flere faktorer som er avgjørende. Dette går blant annet på de nevrologiske utfallene etter eventuell behandling. Altså hva det har å si for en pasient som får behandling utenfor 4,5 timer eller som har DWI-FLAIR match, med tanke på tiden i etterkant. Samtidig er det

avgjørende at beslutningen må gjøres så raskt som mulig for å redde reversibelt vev, og for å hindre dødelighet. (Filho & Samuels, 2020)

Riktig behandling til riktig pasient er en viktig faktor for det videre sykdomsforløpet. Det er derfor er det viktig å benytte seg av god bildediagnostikk slik at det videre løpet med behandling, er tilpasset den enkelte pasienten. En artikkel presentert i innledningen viser at en av fem pasienter lever med dårlige langvarige neurologiske utfall etter 15 år (Crichton et al., 2016, s. 1093-1094). Det kan være flere årsaker til hvorfor de lever med langvarige neurologiske utfall. Den ene kan være at skaden var så stor etter slaget at det var lite reversibelt vev å redde, mens en annen faktor kan være at pasientene kunne hatt nytte av behandling, men ikke var inkludert til behandling ut ifra dagens retningslinjer. Odland et al (2015, s. 4) viser i sin studie at hele 60% av pasientene ville blitt ekskludert ved å følge dagens strenge krav for behandling. Både pasienter med en DWI-FLAIR mismatch og pasienter med DWI-FLAIR match hadde nytte av behandlingen, hvor 50% av hver av gruppene viste en reduksjon i mRS etter tre måneder. Derfor mener Jakubicek et al. (2019, s. 168 og 171) at ved å benytte seg av modifisert DWI-FLAIR mismatch kan flere pasienter bli inkludert til behandling. Dette så de ved at pasienter med en modifisert DWI-FLAIR mismatch hadde samme neurologiske forbedringer etter behandling, som de med konvensjonell DWI-FLAIR mismatch. I tillegg kunne en se fordelene med modifisert DWI-FLAIR mismatch ved å sammenligne mot en kontrollgruppe som ikke fikk behandling, hvor det neurologiske utfallet var halvparten så liten. Ut ifra dette kan vi se at ved enten å utvide dagens tidsvindu, modifisere DWI-FLAIR mismatch eller benytte seg av andre tilleggssekvenser, kan åpne muligheten for å gi flere pasienter behandling, uten større risiko.

En annen ting som er viktig å se på, er at DSC-MRI blir gjennomført med kontrastmiddel. Bruk av kontrastmiddel betyr ikke nødvendigvis at sekvensen tar lenger tid i seg selv, men at forarbeidet er noe mer tidkrevende med tanke på at det må være lagt inn et perifert venekateter (PVK) på forhånd av undersøkelsen. Fordelen med er derimot at det gir en høy diagnostisk verdi da T_{max} som er knyttet til kontrasten gir en god fremstilling av perfusjonen ved et infarkt (Zaro-Weber et al., 2019, s. 879).

En kvantitativ analysemetode kan på flere måter bidra til å bedre beslutningsgrunnlaget. Den vil gi en mer nøyaktig undersøkelse av hjernen, samt at en minsker muligheten for bias og rom for subjektiv tolkning av bildene (Bickle & Feger, u.å). Analysetiden vil derimot bli noe

lenger enn ved visuell tolkning, da ulike verdier i vevet blir målt ved for eksempel benytte region of interest (ROI) eller volume of interest (VOI), som flere av studiene i resultatene benyttet. Ved bruk av automatisert bildekvantifisering som HRS, vil analysetiden bli kortere og avgrensningene av lesjonen vil bli bedre enn ved visuell tolkning. Dette bidrar til å øke den diagnostiske verdien og nøyaktigheten.

5.4 Metodekritikk

For å skrive en god litteraturstudie, er bruk av riktige søkeord i databaser nødvendig. Vi brukte mye tid på å finne ut av hvilke søkeord og kombinasjoner som er best egnet for å finne de mest relevante artiklene til vår problemstilling. Vi brukte både «OR» og «AND» kombinasjoner ved søkene våre for å kunne presisere hvilke treff vi fikk. På denne måten fikk vi artikkeltreff som var relevante for vår problemstilling. En slik sammensetning ekskluderte en del artikler, men ettersom vi fikk tilfredsstillende antall artikkeltreff ved søkeordene vi brukte, la vi til grunn at sannsynligheten for ekskludering av relevante artikler var liten. I tillegg er også teorien inkludert i denne studien av høy relevans for oppgaven, og besvarelse på problemstillingen, noe vi mener bidrar til å øke validiteten. Samtidig må vi være kritiske til at vi kan ha ekskludert relevante artikler på grunn av feil valg av søkeord, samt kombinasjonen av disse. Utvalgsprosessen valgt for å sitte igjen med de mest relevante artiklene, for eksempel at vi ekskluderte ut fra tittel, kan ha gjort at vi utelot enkelte relevante artikler. Vi brukte som nevnt tidligere sjekklister fra helsebiblioteket som bidro med å sjekke kvaliteten og gyldigheten til artiklene, og dermed sikret gode relevante artikler.

Vi valgte å begrense oss til kun å søke i tre databaser etter vi gjorde det eksplorative søket i Google Scholar. Grunnen til dette er fordi vi kjente oss tryggest på nettopp disse. Vi fant også ut at vi fikk omtrent de samme artiklene fra de ulike databasene, noe som gjorde at vi gikk for de vi var tryggest på og kunne best. På denne måten sikret vi oss også at ikke vi gjorde feil under søkene, som kunne gjøre det vanskelig å dokumentere disse, samt minske reliabiliteten til oppgaven. For å øke reliabiliteten til oppgaven er det gjort en god beskrivelse av innhenting av data samt nøye kildehenvisninger gjennom oppgaven, som gjør den etterrettelig. I tillegg inneholder de databasene vi har valgt gode medisinske tidsskrift, som også er hovedgrunnen for at vi valgte nettopp disse.

En annen faktor som kan påvirke våre resultater og reliabiliteten, er bias. Vi gjorde et håndplukket valg av artikler, og på denne måten kan vi ha ignorert relevante artikler og kun valgt ut akkurat de vi selv ville inkludere (Aveyard, 2019, s. 86-87). Dette kan ha vært med på å påvirke denne studien i forhold til om det for eksempel hadde vært benyttet et randomisert utvalg. Vi har derfor tatt hensyn til dette ved vår konklusjon. Artikkene er skrevet på engelsk noe som gir rom for feiltolkning. Det vil alltid være noen ord som er vanskelig å oversette og som kan medføre misforståelse av innhold og dermed resultatene, selv om vi har vært nøye ved oversetting og riktig tolkning av innholdet.

Vi valgte å ta med en oversiktsartikkel, samt en systematisk oversikt. Grunnen til at vi først valgte å se etter oversiktsartikler var fordi kunnskapspyramiden anbefaler å gjøre dette før en går videre til å se etter enkeltstudier ("Kildevalg," 2016). På denne måten fikk vi en oversikt over den oppsummerte forskningen ved temaet. Siden forfatterne av oversiktsartikkene allerede har tolket resultatene til studiene inkludert, kan det føre til at resultatene blir feiltolket etter at vi har tolket resultatene til forfatterne.

6.0 Konklusjon

Vår problemstilling var i denne oppgaven «*På hvilken måte kan MR bedre beslutningsgrunnlaget for å identifisere pasienter med WUS for trombolysebehandling*». Vi vil her presentere hva vi har kommet frem til, samt videre forskning på temaet.

Vi konkluderer med at dagens sekvens DWI og FLAIR er nyttig å benytte seg av for å detektere alderen til lesjonen innenfor 4,5 timer. Vi ser at enkelte pasienter som i utgangspunktet var ekskludert for behandling, likevel hadde nytte av trombolysebehandlingen. Gjennom litteraturstudien har vi sett at det er mulig å gjøre flere endringer for å bedre beslutningsgrunnlaget for behandling.

Ved å benytte kvantifisering av signalintensitet på FLAIR kan tidsvinduet økes til seks- og åtte timer med høy nøyaktig. Bildekvantifisering av DWI kan være til hjelp i situasjoner hvor den visuelle tolkningen av DWI-FLAIR mismatch ikke strekker til, grunnet utfordrende beslutningsgrunnlag. Hvis ikke en kvantifisering er mulig å gjennomføre grunnet

tidsperspektiv og tilgjengelighet, kan en utvide grensen for hva som er en DWI-FLAIR mismatch ved modifisering.

PWI kan benyttes som en «tissue clock» istedenfor et tidsvindu som blir benyttet i dag for pasienter som har en DWI-FLAIR match. PWI kan derfor benyttes som en tilleggssekvens, da det viser seg at enkelte pasienter har nytte av behandling. Selv om tiden fra billedtakning til behandling øker, vil likevel disse ekstra minuttene ha en fordel da det kan være med på å redde det resterende reversible vevet. Vi ser også at bildekvantifisering ikke kan erstatte den visuelle tolkningen, men heller være til hjelp for detektering av infarkt. På denne måten vil beslutningsgrunnlaget for å identifisere pasienter med WUS for trombolysebehandling bedres ved å benytte flere MR teknikker.

6.1 Videre forskning

Etter å ha gjennomført denne litteraturstudien ser vi et videre behov for forskning som går mer på PWI som en tilleggssekvens til dagens DWI og FLAIR. Dette ser vi som et stort behov, ettersom det viser seg at flere pasienter kan ha nytte av trombolysebehandling. Ved å øke bevisstheten og forskningen på dette tema, kan en redusere den fremtidige belastningen hos enkeltpersoner, helsevesenet, samt samfunnet.

Referanseliste

- Abildgaard, A. (2017). *MR for radiografer og radiologer: Fysikk og fysiologi* (2. utg.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Aveyard, H. (2019). *Doing a Literature Review in Health and Social Care: A practical guide* (4. utg.). London: Open University Press/ McGraw- Hill Education.
- Bickle, D. I. & Feger, D. J. (u.å). Multiparametric MRI (mpMRI) of the prostate. Hentet 23. april 2020 fra <https://radiopaedia.org/articles/multiparametric-mri-mpmri-of-the-prostate>
- Bihan, D. L. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience* volume, 4(6), 469-480.
- Bøhle, K. & Bedin, T. (2019, 17. juni). Passiv transport- diffusjon. Hentet fra <https://ndla.no/nb/subjects/subject:42/topic:1:77161/topic:1:134155/resource:1:134159>
- Campbell, B., Ma, H., Ringleb, P., Parsons, M., Churilov, L., Bendszus, M., ... EXTEND, E., and EPITHET Investigators. (2019). Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*, 394(10193), 139-147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31053-0)
- Collard, M., Duprez, D. & Jamali, S. (2019). DWI-FLAIR Mismatch at MRI Versus Infarct-Penumbra Mismatch on CT Perfusion. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 103(1), 1-2. <https://doi.org/10.5334/jbsr.1906>
- Crichton, S. L., Bray, B. D., McKeivitt, C., Rudd, A. G. & Wolfe, C. D. A. (2016). Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health, 87(10), 1091-1098. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-313361>
- Dalland, O. (2017). *Metode og oppgaveskriving* (6. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Demeestere, G. J., Wouters, G. A., Christensen, G. S., Lemmens, G. R. & Lansberg, G. M. (2020). Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue. *Stroke*, 51(3), 1017-1024. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028337>

- Dewilde, S., Annemans, L., Peeters, A., Hemelsoet, D., Vandermeeren, Y., Desfontaines, P., ... Thijs, V. (2017). Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke, *12*(4), 392–400. <https://doi.org/10.1177/1747493017691984>
- Edema Formation. (u.å.). Hentet 24. april 2020 fra <http://www.strokecenter.org/professionals/brain-anatomy/cellular-injury-during-ischemia/edema-formation/>
- Elfil, M., Eldokmak, M., Baratloo, A., Ahmed, N., Amin, H. P. & Koo, B. B. (2019). Pathophysiologic mechanisms, neuroimaging and treatment in wake-up stroke, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S1092852919001354>
- Elster, A. D. (u.å.-a). ADC Map Display. Hentet 09. april 2020 fra <https://www.mriquestions.com/lightdark-reversal.html>
- Elster, A. D. (u.å.-b). Diffusion. Hentet 30. april 2020 fra <http://mriquestions.com/what-is-diffusion.html>
- Elster, A. D. (u.å.-c). Performing DSC. Hentet 09. april 2020 fra <https://mriquestions.com/how-to-perform-dsc.html>
- Elster, A. D. (u.å.-d). Perfusion Parameters. Hentet 18. april 2020 fra <https://mriquestions.com/meaning-of-cbf-mtt-etc.html>
- Emeriau, S., Benaissa, A., Toubas, O., Pombourcq, F. & Pierot, L. (2016). Can MRI quantification help evaluate stroke age? *Journal of Neuroradiology*, *43*(2), 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.11.002>
- Filho, J. O. & Samuels, O. B. (2020). Approach to perfusion therapy for acute ischemic stroke. I J. F. Dashe (Red.), *UpToDate*. Hentet 24. april 2020 fra https://www.uptodate.com/contents/approach-to-reperfusion-therapy-for-acute-ischemic-stroke?search=wake%20up%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=default&display_rank=1#H938416610
- Furulund, O. K. H. & Hewitt, S. (2016, 29. mars 2016). Optimal slagbehandling- et felles ansvar. Hentet 27. april 2020 fra <https://indremedisineren.no/2016/03/optimal-slagbehandling-et-felles-ansvar/>

- Generelle forskningsetiske retningslinjer. (2016, 13. mai 2016). Hentet 02. mai 2020 fra <https://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Generelle-forskningsetiske-retningslinjer/>
- Hamilton, B. E. (u.å). Acute Ischemic Stroke. I *Amirsys Imaging Reference Center*. Hentet 08. april 2020 fra <https://app-imagingreferencecenter.com.galanga.hvl.no/document/acute-ischemic-stroke/69a7a1f7-9c78-4ad1-82dd-9b13f2e717b3?searchTerm=stroke>
- Jahng, G.-H., Li, K.-L., Ostergaard, L. & Fernando, C. (2014). Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques, *15*(5), 554-577. <https://doi.org/10.3348/kjr.2014.15.5.554>
- Jakubicek, S., Krebs, S., Posekany, A., Ferrari, J., Szabo, J., Siarnik, P., ... Sykora, M. (2019). Modified DWI-FLAIR mismatch guided thrombolysis in unknown onset stroke, *47*(2), 167-173. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1766-3>
- Jansen, J. & Solheim, O. (2019, 3. januar). Hjerneødem. Hentet fra <https://sml.snl.no/hjerneodem>
- Kildevalg. (2016). I *Helsebiblioteket*. Hentet 30. mars 2020 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/kildevalg>
- Legge, J., Graham, A., Male, S., Copeland, D., Lee, R., Goyal, N. & Zand, R. (2017). Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Signal Intensity Can Identify Stroke Within 6 and 8 Hours. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, *26*(7), 1582-1587. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.030>
- Lydersen, S. (2017). Hva er sannsynligheten for riktig resultat av en diagnostisk test? <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0409>
- Løge, I. (2020). Hjerneslag og TIA. I *Norsk Elektronisk Legehåndbok*. Hentet 26. april 2020 fra <https://legehandboka-no.galanga.hvl.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/hjerneslag-og-tia/hjerneslag-og-tia/>
- Malhotra, K. & Liebeskind, D. S. (2016). Wake-up stroke: Dawn of a new era, *2*(2), 72-79. <https://doi.org/10.4103/2394-8108.186266>
- MR Bildekontrast. (2020, 18. mars). Hentet 20. april 2020 fra <http://www.funksjonellmr.no/index.php/informasjon-til-fagpersonell/mr-bildekontrast>

- MR pulssekvenser. (2020, 18. mars). Hentet 03. mai 2020 fra <http://www.funksjonellmr.no/index.php/informasjon-til-fagpersonell/mr-pulssekvenser>
- MR wake up stroke (02.1.6.3.1.1.4.2-19). (2019). Helse Vest. Hentet fra <https://ek.helsebergen.no/docs/pub/DOK52910.pdf>
- Murphy, A. & Muzio, D. B. D. (u.å.). Mean Transit Time (MTT). Hentet 17. april 2020 fra <https://radiopaedia.org/articles/mean-transit-time-mtt>
- Murphy, A. & Niknejad, M. T. (u.å.). Fluid attenuation inversion recovery. Hentet 26. april 2020 fra <https://radiopaedia.org/articles/fluid-attenuation-inversion-recovery?lang=us>
- Ntaios, G. (2018). Ischaemic stroke. I *BMJ Best Practice*. Hentet 04. april 2020 fra <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1078/pdf/1078.pdf>
- Odland, A., Saervoll, P., Advani, R., Kurz, M. W. & Kurz, K. D. (2015). Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients? *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation & Emergency Medicine*, 23(22), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0101-7>
- PICO. (2016). I *Helsebiblioteket*. Hentet 02. april 2020 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
- Rockall, A. G., Hatrick, A., Armstrong, P. & Wastie, M. (2013). *Diagnostic imaging* (7. utg.). Chichester: Wiley-Blackwell.
- Rønning, O. M. (2007). Hvordan stille diagnosen akutt hjerneslag? , 7, 888-891. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2007--888-91.pdf>
- Sack, I. & Schaeffter, T. (2018). *Quantification of Biophysical Parameters in Medical Imaging*. Cham: Springer International Publishing AG. <https://doi.org/https://doi-org.galanga.hvl.no/10.1007/978-3-319-65924-4>
- Saremi, F. (2015). *Perfusion Imaging in Clinical Practice : A Multimodality Approach to Tissue Perfusion Analysis*. Place of publication not identified: Wolters Kluwer.
- Sjekklistet. (2016). I *Helsebiblioteket*. Hentet 20. april 2020 fra <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistet>

- Thidemann, I.-J. (2015). *Bacheloroppgaven for sykepleierstudenter: den lille motivasjonsboken i akademisk oppgaveskriving*. Oslo: Universitetsforl.
- Thurnher, M. (u.å.). Brain Ischemia- Imaging in Acute Stroke. Hentet 21. april 2020 fra <https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/brain-ischemia-imaging-in-acute-stroke>
- Tofts, P. (2003). *Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Veileder i akuttnevrologi*. (2019). Norsk nevrologisk forening, Kvalitetsutvalget. Hentet fra <https://www.legeforeningen.no/contentassets/5551044aa89f485eb0ec69ea07ce8806/v-eileder-i-akuttnevrologi.pdf>
- Vupputuri, A., Ashwal, S., Tsao, B., Haddad, E. & Ghosh, N. (2017). MRI based objective ischemic core-penumbra quantification in adult clinical stroke. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society*, 3012-3015. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037491>
- Walberg, F. (2020, 07. mai). Hjerne. Hentet 11. mai 2020 fra <https://snl.no/hjerne>
- Westbrook, C. (2014). *Handbook of MRI technique* (4. utg.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Westbrook, C., Roth, C. K. & Talbot, J. T. (2011). *MRI in practice* (4. utg.). Chichester , West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Wyller, V. B. (2014). *Syk 2: Kapittel 12-24 Mikrobiologi, patofysiologi, farmakologi og klinisk medisin* (3. utg.). Oslo: Cappelen Damm akademisk.
- Zaro-Weber, O., Fleischer, H., Reiblich, L., Schuster, A., Moeller-Hartmann, W. & Heiss, W. D. (2019). Penumbra detection in acute stroke with perfusion magnetic resonance imaging: Validation with 15O-positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 85(6), 875-886. <https://doi.org/10.1002/ana.25479mc>
- Øvredal, T., Jahnsen, R. W., Lohne, M. & Lysdahl, K. B. (2009). *Yrkesetiske retningslinjer for radiografer*. Hentet fra https://www.radiograf.no/filer/pdf/Rådet_for_radiografetikk/Yrkesetiske_retningslinjer_for_radiografer_norsk-engelsk2016-.pdf