

Strokovni prispevek/Professional article

TROMBOLITIČNO ZDRAVLJENJE IN DRAMATIČNO IZBOLJŠANJE KLINIČNE SLIKE PRI BOLNIKU Z AKUTNO ZAPORO SREDNJE MOŽGANSKE ARTERIJE, SPREMLJANO S TRANSKRANIALNO DOPPLERJEVO SONOGRAFIJO

THROMBOLYTIC TREATMENT AND DRAMATIC IMPROVEMENT OF THE CLINICAL PICTURE IN A PATIENT WITH ACUTE OCCLUSION OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY FOLLOWED BY TRANSCRANIAL DOPPLER SONOGRAPHY

Erih Tetičkovič, Marija Menih

Oddelek za nevrološke bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-12-02, sprejeto 2004-02-25; ZDRAV VESTN 2004; 73: 235–8

Ključne besede: akutna ishemična možganska kap; zapora srednje možganske arterije; tromboliza; dramatično klinično izboljšanje; transkranialna Dopplerjeva sonografija

Izvleček – Izhodišča. Trombolitično zdravljenje ishemične možganske kapi z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena je pri izbranih bolnikih zelo uspešno. S transkranialno Dopplerjevo sonografijo lahko ugotovimo popolno zaporo srednje možganske arterije in kontinuirano spremljamo proces rekanalizacije med in neposredno po trombolizi.

Bolnik in metode. Predstavljen je 62-letni bolnik z akutno zaporo srednje možganske arterije v njenem odcepišču s posledično levostransko hemiplegijo in senzibilitetnimi motnjami po hemitipu levo. S transkranialno Dopplerjevo sonografijo smo spremljali proces rekanalizacije. Pet minut po končani trombolizi je prišlo ob popolni rekanalizaciji arterije do dramatičnega izboljšanja nevrološke klinične slike. Po nekajdnevni hospitalizaciji je bil bolnik odpuščen v domačo nego nevrološko povsem brezhiben.

Zaključki. Mehanizem dramatičnega izboljšanja pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo je pri trombolitičnem zdravljenju povezan s kompletno rekanalizacijo žilne zapore, ki jo je moč objektivizirati s transkranialno Dopplerjevo sonografijo.

Key words: acute ischemic cerebral stroke; occlusion of middle cerebral artery; thrombolysis; dramatic clinical improvement; transcranial Doppler sonography

Abstract – Background. Thrombolytic treatment of ischemic cerebral stroke by means of a recombinant tissue plasminogen activator can be very successful in selected patients. Transcranial Doppler sonography allows us to establish a total occlusion of the middle cerebral artery and to follow continuously the process of recanalization during and immediately after thrombolysis.

Patient and methods. 62-year-old male patient with acute occlusion of the middle cerebral artery at its bifurcation resulting in left-side hemiplegia and left-side sensibility disorders is presented. The process of recanalization was followed by means of transcranial Doppler sonography. Five minutes after the termination of thrombolysis complete recanalization resulted in a dramatic improvement of the neurological clinical picture. After several days of hospitalization the neurologically intact patient was discharged from hospital.

Conclusions. In patients with ischemic cerebral stroke the mechanism of dramatic clinical improvement following thrombolytic treatment is associated with complete recanalization of the vascular occlusion which can be objectivized by transcranial Doppler sonography.

Uvod

Zdravljenje ishemične možganske kapi (IMK) z rekombinantnim tkivnim aktivatorjem plazminogena (rtPA) je lahko uspešen način zdravljenja te najpogostejše nevrološke bolezni (1). Aprila 2003 je Slovenija postala enakopravna članica v klinični študiji Safe Implementation of Thrombolytics in Stroke, ki jo vodi Karolinska Institutet v Stockholmu, ki je izdal priporočila za zdravljenje IMK z rtPA. Ta so v skladu s priporočili Euro-

pean Stroke Initiative (EUSI) in Ameriškega združenja za srce in možgansko kap AHA (American Heart Association) (2). Podatki Alexandrova in sod. o trombolitičnem zdravljenju IMK so zlasti zadnja tri leta dokaj optimistični (8).

Izkušnje pri trombolitičnem zdravljenju IMK govorijo za to, da je izboljšanje klinične slike povezano z rekanalizacijo zapore srednje možganske arterije (MCA) in izboljšanjem možganske perfuzije (3–5).

Vloga transkranijske Dopplerjeve sonografije (TCD) je pri fibrinolitičnem zdravljenju IMK pomembna, saj omogoča odkrivanje popolne zapore MCA in spremljanje procesa rekanalizacije (6). Včasih lahko pride do dramatičnega, zgodnjega izboljšanja akutne nevrološke prizadetosti, vendar le pri popolni rekanalizaciji zamašene MCA, kar je moč objektivizirati s TCD (7).

Prikaz primera

62-letni bolnik je bil hospitaliziran na kardiološkem oddelku zaradi hemodinamsko pomembne stenoze aortne zaklopke. Potrebna je bila zamenjava zaklopke. Med hospitalizacijo je prišlo 27. 10. 2003 ob 7.35^h do nenadne levostranske hemiplegije in dizatrije ter senzibilitetnih motenj po hemitipu levo. Klinični potek je govoril za zelo verjetno

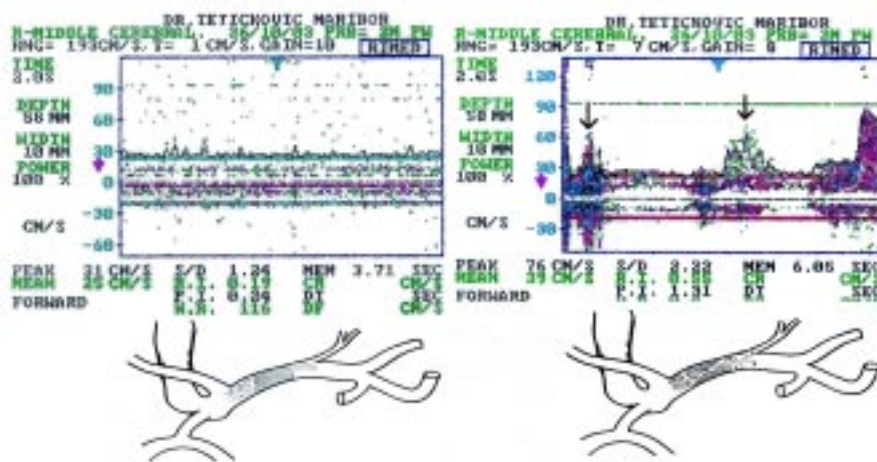
možgansko tromboembolijo. Izpolnjene so bile vse protokolarne zahteve za trombolitično zdravljenje z rtPA. Ob 9.00^h smo napravili CT možganov, ki ni pokazal ishemične možganske okvare in izključil morebitno krvavitev. Ob 9.05^h je bolnik dobil rtPA 8 mg v bolusu v 1 minuti ter nato preostanek 72 mg v intravenski infuziji v 1 uri. Ob 10.05^h smo pričeli spremljati pretok v MCA s TCD. V standardni globini ultrazvočnega preiskovanja MCA (60–45 mm) nismo dobili nobenega signala, tako da smo prvi trenutek pomislili na neprehodnost temporalnega akustičnega okna (pokostenelost). Vendar pa je signal, ki smo ga dobili brez težav na levi strani in je kazal celo pospešeno hitrost skozi MCA, ta pomislek takoj izključil. Sonografsko je bil postavljen sum na popolno zaporo MCA v njenem odcepišču oziroma M1 segmentu. Ob 10.10^h (3 minute po končani infuziji) smo zasledili desno v globini 58 mm (M1 segment MCA) znake rezidualnega (minimalnega) pretoka. Srednja hitrost pretoka – mean flow velocity (MFV) je bila 10–25 cm/s (normalno 62 ± 12 cm/s). Ob 10.12^h sta se pojavila dva pulzna vala. Prvemu je po 22 sekundah sledil drugi, izrazitejši z MFV 39 cm/s. 12 sekund pozneje smo poleg akustičnega zaznavanja zvoka normalnega pretoka ugotovili tudi povsem normalni spekter v MCA z MFV 60 cm/s. V distalnem delu MCA smo v naslednji minuti ugotovili nekaj prehodnih zelo intenzivnih signalov (HITS – High Intensity Transient Signals), značilnih za možgansko mikroembolijo. Po dveh minutah teh signalov ni bilo več zaznati. Poslej je bil Dopplerjev spekter pretoka v sifonu notranje karotidne arterije (ACI) v M₁ segmentu in vzdolž distalnega poteka desne MCA (do globine 44 mm) povsem normalen (Sl. 1, sl. 2).

Sonografski izvid vsekakor potrjuje uspešnost trombolize. Rezidualni pretok na koncu trombolize je bil dober napovednik rekanalizacije MCA. Dva iznenadna pulzna vala sta prikaz sprva manjšega prodora krvi skozi embolično zaporo, ki ji je sledila popolna rekanalizacija z mikroembolijo distalnih delov MCA.

Ob 10.15^h (3 minute po prvih znakih rekanalizacije) je bolnik z različno govorico povedal svoje ime, dvigovati je pričel levo roko od podlage in pokrčil levo nogo. Ob 10.30^h se je gibljivost levih udov povsem popravila, prenehale so tudi senzibilitetne motnje. Očena bolnikovega kliničnega stanja po lestvici NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) je bila pred začetkom trombolize 18 (najvišja ocena nevrološke prizadetosti je 42 točk, bolnik brez nevroloških izpadov pa ima oceno 0). Ponovna ocena čez eno uro je bila 3, čez 24 ur 0, enako tudi pri odpustu iz bolnišnice. Po treh mesecih bomo bolnika ocenili po modificirani Rankinovi lestvici. Takoj po rekanalizaciji MCA smo napravili tudi tridimenzionalno ultrasonografijo (3D US) desnega karotidnega debla. V odcepišču ACI je bil prisoten sploščen fibrozni plak, gladke površine, brez morebitnih trombotičnih mas. Hemodinamsko ni bil pomemben. V bistvu je ostal povsem nespremenjen oz. enak kot pred trombolizo (Sl. 3). Osemindeset ur po trombolizi smo ponovili CT možganov, ki ni pokazal ishemične možganske okvare (Sl. 4). Bolnik je bil odpuščen brez nevrološkega deficita.

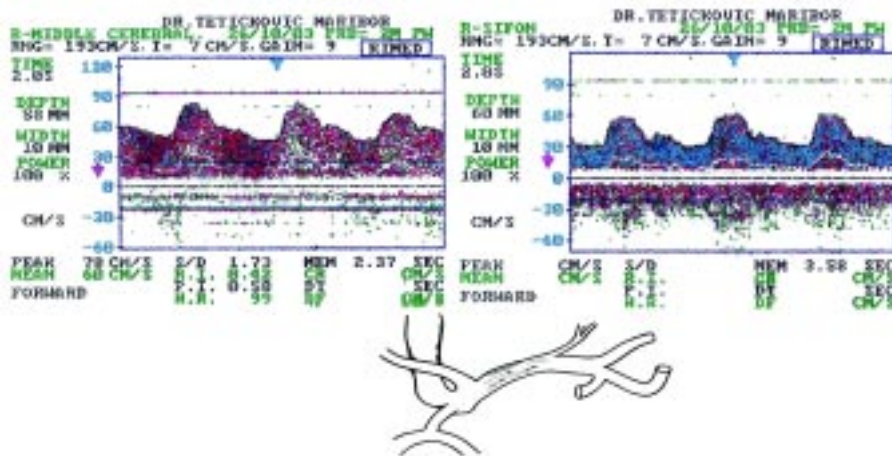
Razpravljanje

Študiji, ki sta ju 1999 in 2000 opravila Demchuk in Alexandrov, sta pokazali, da je rekanalizacija popolne zapore MCA povezana s kliničnim izboljšanjem, ki ga je moč zaslediti pri nekaterih bolnikih med ali takoj po infuziji z rtPA



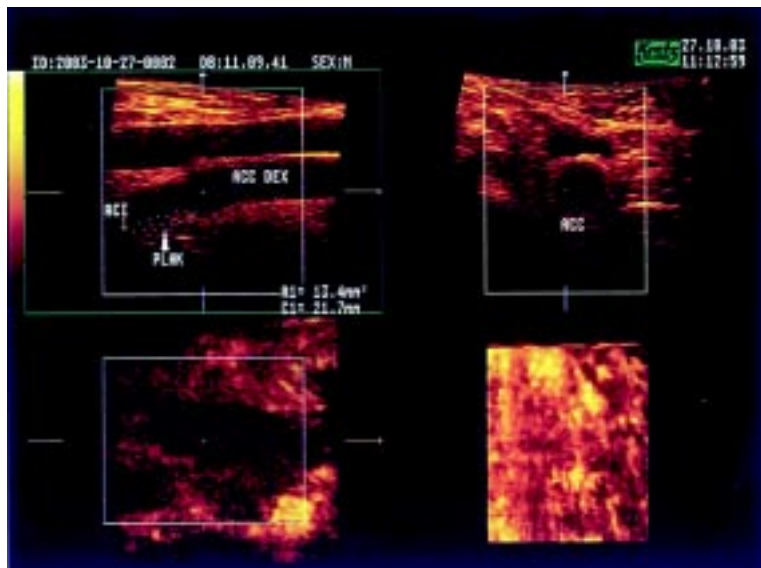
Sl. 1. Transkranijska Dopplerjeva sonografija kaže 3 minute po končani trombolizi minimalni pretok v okludiranem M₁ segmentu desne srednje možganske arterije (levo), 2 minuti pozneje pa dva pulzna vala in vzpostavitev normalnega pretoka (desno).

Figure 1. Transcranial Doppler sonography 3 minutes after terminated thrombolysis, showing residual flow in the occluded M₁ segment of the right middle cerebral artery (left), and 2 minutes later two pulse waves and restoration of normal flow (right).



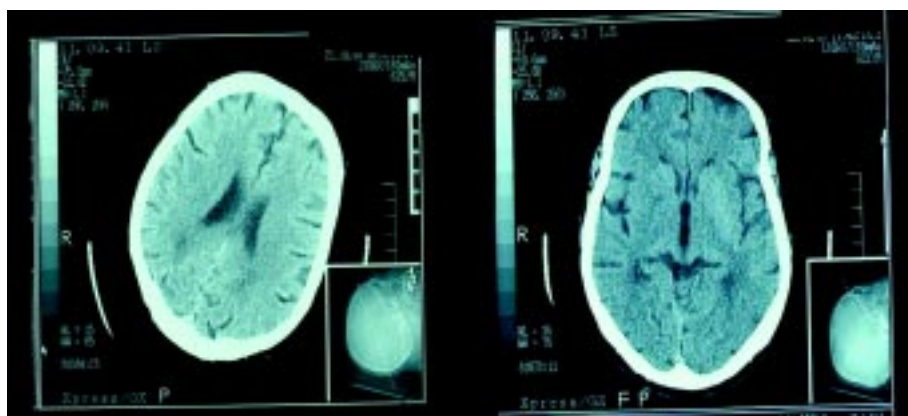
Sl. 2. Normalni spekter pretoka v M₁ segmentu desne srednje možganske arterije (levo) in v sifonu notranje karotidne arterije (desno) 5 minut po trombolizi je ostal ves nadaljnji čas nespremenjen (TIBI ocena 5).

Figure 2. The normal flow spectrum in the M₁ segment of the right middle cerebral artery (left) and in the siphon of the internal carotid artery (right) 5 minutes after thrombolysis; it remained unchanged (TIBI grade 5).



Sl. 3. 3D ultrasonografski prikaz desnega karotidnega debla: hemodinamsko nepomemben fibrozni plak v odcepišču notraje karotidne arterije je ostal po trombolizi nespremenjen.

Figure 3. 3D ultrasonographic visualization of the right carotid trunk: the hemodynamically insignificant fibrous plaque at the origin of the internal carotid artery remained unchanged after thrombolysis.



Sl. 4. CT izvid možganov pred trombolizo (levo) in po njej (desno) ni pokazal ishemične okvare.

Figure 4. The CT scan of the brain prior to thrombolysis (left) and after it (right) revealed no ischemic damage.

(9, 8). Prve angiografske študije o uspešnosti trombolize pri akutni IMK so pokazale 30- do 40-odstotno uspešnost rekanalizacije popolne arterijske zapore (10). Poznejše raziskave s TCD pa so pokazale, da je pogostnost rekanalizacije večja. Danes uporabljamo za oceno hemodinamskih sprememb v zamašeni MCA pri zdravljenju s trombolizo lestvico TIBI (Thrombolysis In Brain Ischemia) (3). Po njej delimo s TCD ugotovljeni pretok v MCA v 5 stopenj:

stopnja 0 – odsotnost kakršnegakoli pretoka,
stopnja 1 – minimalni, komaj zaznavni pretok,
stopnja 2 – dokaj znižani (atenuirani) pretok,
stopnja 3 – zmanjšani pretok,
stopnja 4 – stenotični pretok,
stopnja 5 – normalni pretok (3).

Študije so pokazale, da pride po končani trombolizi pri 35% bolnikov z začetno oceno TIBI 0–1 do izboljšanja ocene na 4–5, pri bolnikih z začetno oceno 2–3 pa do enakega izbolj-

šanja celo pri 52% (3). Torej lahko pride do popolne rekanalizacije zapore tudi pri s TCD ugotovljenem minimalnem pretoku (11).

Bolniki brez znakov minimalnega pretoka imajo 20% možnosti za popolno rekanalizacijo (3). O njej je moč govoriti, če je hitrost pretoka 70% hitrosti pretoka v nasprotni MCA (6). Popolna rekanalizacija nastane pri 30%, delna pa pri 40% tromboliziranih bolnikov. Do dramatičnega kliničnega izboljšanja, ki je vedno povezano s popolno rekanalizacijo, pride pri 20% bolnikov (8).

Pri našem bolniku smo ocenili 3 minute po končani infuziji rtPA pretok v MCA po lestvici TIBI z oceno 1–2, ki je bila dober prognostični znak. 2 minuti pozneje je bila ocena TIBI 3, minuto pozneje pa že 4–5, ves nadaljnji čas TCD spremljanja pa 5. Takšne hemodinamske spremembe v MCA so napovedovale dobro klinično izboljšanje.

Čas rekanalizacije okludirane MCA je po podatkih Alexandrova in sod. 45 ± 20 minut po rtPA (12). Redko pride do rekanalizacije zelo hitro (1 minuta). Pojavljanje minimalnega pretoka v MCA 2–3 minute po bolusu rtPA je napovednik dobrega kliničnega izboljšanja. Postopna rekanalizacija (< 29 minut) in počasna rekanalizacija (> 30 minut) nimata večjega prognostičnega pomena (12).

Po uspešni, zlasti kompletni rekanalizaciji lahko včasih registriramo za krajši čas v distalnem poteku MCA prehodne HITS (13).

Pri 34% tromboliziranih bolnikov z zgodnjo in delno rekanalizacijo MCA pride do ponovne zapore MCA, kar privede do precejšnje nevrološke prizadetosti ali celo smrti (14).

Trombolitično zdravljenje akutne zapore ACI je po podatkih NINDS (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke) manj uspešno kot pri zaporu MCA (15). Bolj poredko (17%) srečamo istočasno zaporo ACI in MCA. Izkušnje govorijo, da je v tem primeru ocena TIBI višja v MCA (16).

Nekateri avtorji v svetu uporabljajo poleg intravenskega tudi intraarterijsko zdravljenje z rtPA. Labiche in sod. menijo, da so bolniki, pri katerih pred trombolizo s TCD ne ugotovimo nobenega minimalnega pretoka v MCA, kandidati za intraarterijsko zdravljenje (11).

Faza I klinične študije CLOTBUST (Combined Lysis Of Thrombus in Brain

ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic TPA) je pokazala nepričakovano visoko stopnjo popolne rekanalizacije (36% pri proksimalni zaporu MCA) in zgodnje, dramatično klinično izboljšanje (24%) pri bolnikih, zdravljenih z rtPA. Pojavilo se je razmišljanje o sinergističnem delovanju rtPA in TCD, saj naj bi neposredno delovanje ultrazvoka nizkih frekvenc (2 MHz) na tromb omogočilo, da je izpostavljena delovanju cirkulirajočega rtPA večja površina tromba. Zardi tega naj prišlo do hitrejšega in popolnejšega raztapljanja tromba (17). To hipotezo še vedno testira faza II klinično randomizirane multicentrične študije CLOTBUST (17).

Zaključki

S prikazom našega primera dramatičnega zgodnjega izboljšanja klinične slike pri bolniku z akutno zaporu MCA, ki je bil zdravljen z intravensko infuzijo z rtPA, želimo prispevati k

spoznanju, da je lahko tovrstno zdravljenje IMK pri izbranih bolnikih zelo uspešno. TCD nam poleg ugotavljanja zapore MCA omogoča tudi kontinuirano spremljanje rekanalizacije med in neposredno po trombolizi.

Literatura

1. Švigelj V. Fibrinolitično zdravljenje akutne ishemične možganske kapi. In: Tetičkovič E, Žvan B eds. *Sodobni pogledi na možganskožilne bolezni*. Maribor: Obzorja, 2003; 111–8.
2. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056–83.
3. Demchuk AM, Burgin WS, Christou J et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI). Transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001; 32: 89–105.
4. Grotta JC, Alexandrov AV. tPA-associated reperfusion after acute stroke demonstrated by SPECT. *Stroke* 1998; 29: 429–32.
5. Heiss WD, Grond M, Thiel A et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1298–307.
6. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA et al. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalisation after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000; 31: 1128–44.
7. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV. Early dramatic recover during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2002; 33: 1301–7.
8. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical improvement during tPA infusion when continuously monitored with 2 MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000; 31: 610–4.
9. Demchuk AM, Felberg RA, Alexandrov AV. Clinical recovery from acute ischemic stroke after early reperfusion of the brain with intravenous thrombolysis. *N Engl J Med* 1999; 340: 894–5.
10. Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86.
11. Labiche LA, Malkoff M, Alexandrov AV. Residual flow signals predict complete recanalization in stroke patients treated with tPA. *J Neuroimaging* 2003; 13: 28–33.
12. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy. Sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001; 103: 2897–914.
13. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Grotta JC, Krieger DW. Intracranial clot dissolution is associated with embol signals on transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2000; 10: 27–32.
14. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862–7.
15. Linfante I, Llinas RH, Selim M et al. Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2002; 33: 2066–84.
16. El-Mitwalli A, Saad M, Christou I, Malkoff A, Alexandrov AV. Clinical and sonographic patterns of tandem internal carotid artery / middle cerebral artery occlusion in tissue plasminogen activator – treated patients. *Stroke* 2002; 33: 99–102.
17. Alexandrov AV. Ultrasound enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance. *Eur J Ultrasound* 2002; 16: 131–40.