

# Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia udarów mózgu

Danuta Ryglewicz

I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

## STRESZCZENIE

W ostatnich latach rozwój nowych technologii w zakresie neuroobrazowania, wprowadzenie ilościowego systemu oceny obrazu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz postęp w leczeniu wewnątrznaczyniowym różnych chorób naczyniowych mózgu istotnie poprawiły możliwości diagnostyczne, zwłaszcza w odniesieniu do udarów niedokrwiennych mózgu, oraz rozszerzyły zakres inwazyjnych procedur stosowanych w neurologii. Na uwagę zasługują również próby mające na celu określenie znaczenia biomarkerów jako parametrów o istotnym znaczeniu prognostycznym w udarach mózgu.

Leczenie trombolityczne w ostrym udarze niedokrwiennym jest techniką przeniesioną obecnie z ośrodków klinicznych do ośrodków pozaakademickich. Leczenie to wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań, dlatego powinno być stosowane jedynie w grupie odpowiednio wybranych chorych, którzy mogą odnieść istotną korzyść z tej metody terapii. Badanie perfuzji CT prawdopodobnie będzie miało istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o kwalifikacji chorych do trombolizy. Spośród nowości klinicznych na uwagę zasługują dane wskazujące, że obniżenie ciśnienia tętniczego po udarze może być bezpieczne. Wstępna analiza chorych leczonych kandesartanem wykazała pozytywne efekty w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Obecnie prowadzone jest duże wieloośrodkowe badanie kliniczne, mające na celu ocenę efektów leczenia.

W Polsce coraz szerzej stosuje się nowoczesne metody diagnostyki i leczenia udarów mózgu. Jest to możliwe dzięki prowadzonej od wielu lat akcji edukacyjnej oraz akcji wspierającej rozwój sieci pododdziałów udarowych. Dzięki prowadzonemu w latach 1997–2002 Na-

rodowemu Programowi Profilaktyki i Leczenia Udarów Mózgu, a obecnie, od 2003 roku, Narodowemu Programowi Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD, powstaje sieć nowoczesnych pododdziałów udarowych z dobrym zapleczem diagnostycznym. Wprowadzane są nowoczesne metody terapeutyczne: rozpoczęto leczenie trombolityczne, monitorowanie zabiegów angioplastyki tętnic szyjnych, poprawił się standard i dostęp do rehabilitacji.

**Słowa kluczowe:** tromboliza, perfuzja CT, angioplastyka, biomarkery

Na przestrzeni ostatnich kilku lat dokonał się istotny postęp w zakresie diagnostyki i leczenia udarów mózgu.

Wprowadzenie technik czynnościowych do tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) (angiografia CT i badanie perfuzji) spowodowało ponowny wzrost znaczenia tej metody w diagnostyce ostrego udaru. Obecnie CT jest konkurencyjną metodą dla obrazowania dyfuzji/perfuzji (DWI, *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*/PWI, *perffusion-weighted magnetic resonance imaging*) w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Biorąc pod uwagę fakt, że jest to badanie bardziej dostępne w warunkach ostrego dyżuru, a samo jego wykonanie zajmuje mniej czasu, metoda ta staje się coraz bardziej akceptowana [1].

Metoda perfuzji CT opiera się na uzyskiwaniu nie anatomicznych, lecz czynnościowych obrazów tomograficznych. Dzięki zastosowaniu, podczas dożylnego podawania środka kontrastowego, dynamicznej rejestracji obrazów CT oraz wprowadzeniu technologii rejestrowania wielu kolejnych ob-

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz

I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel: 0 22 45 82 548

e-mail: ryglew@ipin.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 1, 1-4

Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Copyright © 2007 Via Medica

razów można obecnie dokonać pomiarów określających nie tylko wielkość regionalnego mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood flow*), ale również ocenić objętość krwi (CBV, *cerebral blood volume*) w wybranych rejonach mózgu [2, 3]. Porównanie wartości CBF i CBV w określonych obszarach mózgu pozwala ocenić, czy w obrębie ogniska niedokrwienia znajduje się strefa penumbry. Obniżenie zarówno CBF, jak i CBV wskazuje na obszar martwicy, natomiast wzrost CBV występujący na obrzeżu ogniska pozwala przypuszczać, że dzięki mechanizmom autoregulacji, w celu kompensacji zmniejszenia miejscowego przepływu krwi, doszło do wytworzenia krążenia obocznego. Napływająca z sąsiednich rejonów krew zmniejsza objawy niedokrwienia, co powoduje opóźnioną śmierć neuronów. Jest to strefa penumbry. Jak wykazano na podstawie porównania z badaniami DWI/PWI wykonanymi w fazie ostrej i podostrej udaru, wielkość obszaru penumbry określona za pomocą perfuzji CT jest bardzo dokładna [4, 5].

Dzięki rozwojowi spiralnej tomografii i powstaniu technologii rejestracji wielowarstwowej możliwe jest również przeprowadzenie dokładnej diagnostyki tętnic szyjnych i wewnątrzmożgowych u chorych w ostrym okresie udaru. Badanie to można wykonać bezpośrednio po konwencjonalnej tomografii, co pozwala uniknąć przenoszenia chorego do innej pracowni diagnostycznej, takiej jak pracownia rezonansu magnetycznego, pracowni dopplerowskiej czy też pracowni badań naczyniowych. Angiografia tomografii komputerowej (CTA, *computed tomographic angiography*) jest bardzo przydatna w ostrej fazie udaru, kiedy decyzje terapeutyczne — zwłaszcza w odniesieniu do procedur wewnątrznaczyniowych lub leczenia operacyjnego — muszą być podejmowane w trybie pilnym [1, 6].

Połączenie perfuzyjnej tomografii komputerowej z angiografią CT umożliwia przeprowadzenie pełnej nieinwazyjnej diagnostyki naczyniowej w ostrej fazie udaru. Łączne wykonanie obu badań w ostrym okresie udaru pozwala ocenić:

- wielkość i umiejscowienie możliwej do uratowania tkanki penumbry;
- wielkość i umiejscowienie nieodwracalnie uszkodzonej tkanki;
- miejsce niedrożności naczynia.

Możliwość przeprowadzenia dokładnej oceny przyczyn i rozległości udaru ma szczególne znaczenie w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia trombolitycznego. W ostatnich latach tromboliza stała się największym przełomem w zakresie postępowania w udarach niedokrwieniowych mózgu.

Metaanaliza wykonana na podstawie wyników 4 randomizowanych badań klinicznych wykazała, że leczenie to jest metodą skuteczną, która w sposób istotny wpływa na poprawę rokowania u chorych z udarem niedokrwieniowym [7]. Jak wynika z przeprowadzonej analizy, najistotniejszym czynnikiem warunkującym skuteczność leczenia trombolitycznego jest czas między wystąpieniem objawów udaru a podaniem leku. Największe szanse mają chorzy, którym podano rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) w ciągu 90 minut od wystąpienia udaru [8]. Iloraz szans pomyślnego wyniku leczenia przy oknie czasowym do 90 minut wynosi 2,8 (95% CI 1,8–4,5), przy oknie czasowym 91–180 minut — 1,6 (95% CI 1,1–2,2).

Leczenie trombolityczne stało się powszechnie akceptowaną metodą terapii udaru niedokrwieniowego. Jednak wielu chorych nie korzysta z tego sposobu leczenia, ponieważ obecnie stosowane kryteria doboru są bardzo restrykcyjne, zwłaszcza w zakresie okna terapeutycznego [9]. Podanie alteplazy później niż 3 godziny od zachorowania, z jednej strony, zmniejsza szansę uzyskania pomyślnego wyniku, z drugiej zaś — zwiększa ryzyko powikłań, z których najgroźniejszym jest masywny krwotok śródmózgowy. Możliwość uwidocznienia obszaru penumbry w perfuzji CT może w niektórych przypadkach pozwolić na rozszerzenie okna terapeutycznego, co pozwoliłoby zwiększyć liczbę chorych leczonych tą metodą. Teoretycznie leczenie trombolityczne powinno być stosowane jedynie u osób, u których widoczny jest obszar penumbry, u pozostałych pacjentów, u których w obrębie całego ogniska niedokrwienia stwierdza się objawy zawału, stosowanie tej terapii nie przyniesie rezultatu, natomiast jest obciążone dużym ryzykiem krwotoku [1].

W celu usprawnienia i lepszej oceny nasilenia zmian niedokrwieniowych w badaniu CT wykonanym we wczesnym okresie udaru, jak również obiektywizacji uzyskanych wyników opracowano 10-punktową skalę ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scale*). Hill i wsp. [10] oceniali obrazy tomograficzne u wszystkich chorych włączonych do próby *Pro-Urokinase for Acute Cerebral Thromboembolism II* (PROACT II), stosując skalę ASPECTS do określenia, czy istnieją specyficzne wartości graniczne, za pomocą których można by odróżnić pacjentów odnoszących korzyść z trombolizy od tych, u których nie będzie takiego efektu. U pacjentów, u których ocena według ASPECTS wyniosła powyżej 7 punktów, istniało

3-krotnie większe prawdopodobieństwo, że po leczeniu trombolitycznym będą funkcjonalnie niezależni od otoczenia. Wyjściowa punktacja ASPECTS okazała się również przydatna w ocenie 90-dniowej śmiertelności oraz stanu funkcjonalnej niezależności od otoczenia.

W ostatnich latach, poza leczeniem trombolitycznym, do terapii udarów coraz szerzej wprowadza się metody inwazyjne. Poza trombolizą dożylną coraz częściej stosuje się trombolizę dotętnniczą z użyciem rt-PA lub urokinazy. Zabieg ten przeważnie wykonywany jest wówczas, gdy po dożylnym podaniu nie stwierdza się udrożnienia tętnicy środkowej mózgu lub gdy obserwuje się objawy zamknięcia tętnicy podstawnej mózgu. Obecnie wprowadzane są również metody wczesnego, mechanicznego usuwania skrzepu z naczynia.

Postępy w leczeniu wewnątrznaczyniowym dokonały się we wszystkich dziedzinach chorób naczyniowych. W Polsce, podobnie jak na świecie, coraz szerzej stosowane są procedury stentowania tętnic szyjnych, embolizacja tętniaków i naczynek. Szeroki rozwój procedur wewnątrznaczyniowych wiąże się z pozytywnymi wynikami badań *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) i *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA). Próba ISAT dostarczyła solidnych dowodów, przemawiających na korzyść leczenia wewnątrznaczyniowego pękniętych tętniaków [11]. W leczeniu pękniętych tętniaków wykazano, że — w porównaniu z leczeniem chirurgicznym — zabezpieczenie tętniaka spiralkami spowodowało zmniejszenie o 8,8% całkowitego ryzyka zgonu i stanu uzależnienia od otoczenia w trakcie rocznej obserwacji. Dlatego, jeżeli jest to możliwe ze względu na umiejscowienie i anatomię tętniaka, procedura zabezpieczenia go spiralkami powinna być metodą leczenia pierwszego wyboru [12].

Szybko zwiększa się liczba dowodów uzasadniających stosowanie stentowania tętnic szyjnych. Wprawdzie obecnie angioplastyka naczyniowa nie stanowi korzystniejszej niż endarterektomia alternatywnej metody leczenia, to jednak opublikowanie wyników badania *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients of High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) wskazuje na większe korzyści z leczenia wewnątrznaczyniowego niż z klasycznego leczenia chirurgicznego w grupie chorych, u których wykonanie endarterektomii wiąże się z dużym ryzykiem [13]. U wszystkich pozostałych chorych skuteczność obu metod jest porównywalna.

W najbliższym czasie dla odpowiedniego doboru chorych do poszczególnych procedur istotne

znaczenie będzie miało określenie rokowania na podstawie objawów klinicznych i wyników badań dodatkowych. Obecnie dostępne metody diagnostyczne nie pozwalają na monitorowanie w dostatecznym stopniu dynamiki zmian w obrębie ogniska zawału i stopnia uszkodzenia czynnościowego oraz na prognozowanie wyników leczenia. Dlatego w ostatnich latach w różnych krajach świata prowadzone są intensywne badania, mające na celu określenie przydatności wskaźników biochemicznych w ocenie rozległości obszaru niedokrwionego w mózgu. Najczęściej ocenia się stężenia: białka S100B, specyficznej enolazy neutralnej (NSE, *neuron-specific enolase*), włóknikowego kwaśnego białka gleju (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) oraz interleukin, jako możliwych wskaźników prognostycznych w udarze mózgu [14, 15]. Niektóre badania sugerują także możliwość przewidywania przebiegu udaru na podstawie badania stężenia aminokwasów pobudzających (głównie glicyny i kwasu glutaminowego) w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi, wykonanym kilka godzin po udarze. Praktycznie największe, jak dotąd, znaczenie mają badania stężeń S100B i NSE, które dzięki współczesnym testom mogą być szybko i tanio oznaczane w surowicy. Białko NSE jest enzymem glikolitycznym, występującym w cytoplazmie komórek pochodzenia neuronalnego i neuroendokrynnego. Szczególnie wysoka jest ilość NSE w korze mózgowej, skorupie i mózdzku. Włóknikowe kwaśne białko gleju jest białkiem występującym w komórkach astrogleju. Udowodniono wzrost jego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu otępienia, wodogłowia oraz udaru. Białko S100B jest reprezentantem szerokiej grupy białek wiążących wapń. Obecnie wyróżnia się 19 różnych białek należących do rodziny S100B. Niektóre z rodziny białek S100 (S100B, S100A6, S100A11) oprócz wapnia wiążą również cynk. Białko S100 występuje w ośrodkowym układzie nerwowym w astrocytach i komórkach Schwanna oraz w komórkach glejowych. Białko to stanowi ważny element cytoszkieletu, a tym samym odpowiada za zachowanie prawidłowego kształtu komórki, uczestniczy w procesach fosforylacji białek, aktywności enzymów i w homeostazie wapnia. Jego zasadniczą rolą jest udział w procesach proliferacji astrocytów, a także komunikowania się komórek glejowych między sobą oraz interakcji glej-neurony.

W Polsce badania dotyczące znaczenia biomarkerów w diagnostyce udaru mózgu prowadzone są w kilku ośrodkach. Jak wynika między innymi z pracy dr. med. A. Węglewskiego [15], dynamika

zmian stężenia białka S100B w pierwszych 3 dniach udaru ma znaczenie rokownicze. Stężenie to koreluje ze stanem neurologicznym oraz wielkością mózgowych ognisk naczyniopochodnych. Istotny wzrost stężenia białka w 3. dobie jest złym wskaźnikiem rokowniczym — wskazuje na istotny wzrost ryzyka zgonu i utrzymywania się dużej nieśprawności.

Z nowości klinicznych na uwagę zasługują dane wskazujące, że obniżenie ciśnienia tętniczego po udarze może być bezpieczne. W badaniu *Ambulatory Care Clinic Effectiveness Systems Study* (ACCESS) w grupie chorych przydzielonych metodą randomizacji do leczenia kandesartanem w ciągu pierwszych 72 godzin od początku udaru (średnio 30 h) odsetek zdarzeń końcowych był istotnie mniejszy (9,8%) niż w grupie chorych otrzymujących placebo (18,7%), co pozwoliło określić wartość redukcji ryzyka względnego na poziomie 47,5% [16]. Obecnie prowadzone jest duże wieloosrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę efektów leczenia.

W Polsce coraz szerzej stosuje się nowoczesne metody diagnostyki i leczenia udarów mózgu. Jest to możliwe dzięki prowadzonej od wielu lat akcji edukacyjnej oraz akcji wspierającej rozwój sieci pododdziałów udarowych. Dzięki prowadzonemu w latach 1997–2002 Narodowemu Programowi Profilaktyki i Leczenia Udarów Mózgu, a obecnie, od 2003 roku, Narodowemu Programowi Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLKARD w Polsce powstaje sieć nowoczesnych pododdziałów udarowych z dobrym zapleczem diagnostycznym. Wprowadza się nowoczesne metody terapeutyczne: rozpoczęto leczenie trombolityczne, monitorowanie zabiegów angioplastyki tętnic szyjnych, poprawił się standard i dostęp do rehabilitacji [17]. Obecnie na terenie kraju funkcjonuje ponad 60 pododdziałów udarowych. Leczenie trombolityczne w udarze niedokrwiennym mózgu w Polsce wprowadzono i zarejestrowano w 2003 roku. Do września 2006 roku procedurę tę wdrożono u ponad 400 chorych.

## PIŚMIENNICTWO

- Wintermark M., Bogousslavsky J. Diagnostyka obrazowa w ostrym udarze niedokrwiennym: powrót tomografii komputerowej. *Curr. Opin. Neurol* [wyd. pol.] 2003; 1: 3–7.
- Kidwell C.S., Hsia A. Obrazowanie mózgu i naczyń mózgowych u pacjentów z podejrzeniem udaru: zalety i wady TK i MR. *Neurologia po Dyplomie* 2006; 1 (5): 9–16.
- Hamberg L.M., Hunter G.J., Maynard K.I. i wsp. Functional CT perfusion imaging in predicting the extent of cerebral infarction from a 3-hour middle cerebral arterial occlusion in a primate stroke model. *AJNR* 2002; 23: 1013–1021.
- Wintermark M., Reichhart M., Cuisenaire O. i wsp. Comparison of admission perfusion computed tomography and quantitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 2025–2031.
- Wintermark M., Reichart M., Thiran J.P. i wsp. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 417–432.
- Klingebiel R., Busch M., Bohner G. i wsp. Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular diseases — a promising new diagnostic tool. *J. Neurol.* 2002; 249: 43–49.
- Żach M., Kwieciński H. Dożylna tromboliza w udarze niedokrwiennym mózgu. *Pol. Przegl. Neurol.* 2005; 1: 15–18.
- The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
- Kobayashi A., Sarzyńska-Długosz I., Newada M. i wsp. Kwalifikacja do leczenia trombolitycznego pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym na podstawie szpitalnego rejestru udarowego. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40: 369–375.
- Hill M.D., Rowley H.A., Adler F. i wsp. Selection for acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by Rusing ASPECTS. *Stroke* 2003; 34: 1925–1931.
- Van der Berg R., Winkel G.J., Vandertop W.P. Treatment of ruptured intracranial aneurysms: implications of the ISAT on clipping versus coiling. *Eur. J. Radiol.* 2003; 46: 172–177.
- Doerffer A., Becker W., Wanke I., Goericke S., Forsting M. Wewnątrznaczyniowe leczenie chorób naczyniowych mózgu. *Curr. Opin. Neurol.* [wyd. pol.] 2004; 7: 9–15.
- Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2004; 51: 1493–1501.
- Hill M.D., Jackowski G., Bayer N. i wsp. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1139–1140.
- Węglewski A., Fuglewicz D., Mular A., Juryńczyk J. Zmiany stężenia białka S100B w surowicy krwi w udarze niedokrwiennym i krwotocznym mózgu w zależności od wielkości ogniska udarowego. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 310–317.
- Donna G.A., Davis S.M., Thrift A. Rola leczenia hipotensyjnego w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu. *Curr. Opin. Neurol.* [wyd. pol.] 2003; 4: 17–22.
- Członkowska A. Udar mózgu — perspektywy leczenia w Polsce w świetle osiągnięć światowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2005; 1: 1–7.