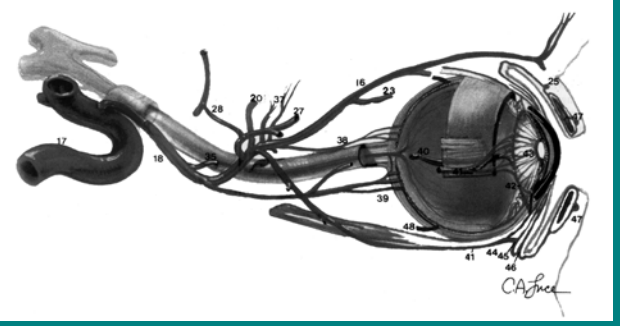


Összefüggések az intracerebralis ”kisérbetegségek” és a látópályarendszer keringési zavarai között

Somlai Judit*, Nieszner Éva* , Szegedi Norbert*, Szász Gábor*
Szilágyi Géza*, Fazekas Ferenc*, Szakács Zoltán*,Dános Péter*,
Kristóf Vera, Récsán Zsuzsa*****

* *HM Honvédkórház - Neuro-Ophthalmologia, Neurológia Stroke, Kardiológia, Hipertónia Lipidológiai Decentrum*
** *SE Szív - és Érsebészeti Klinika*
*** *SE Szemészeti Klinika, Mária utca*

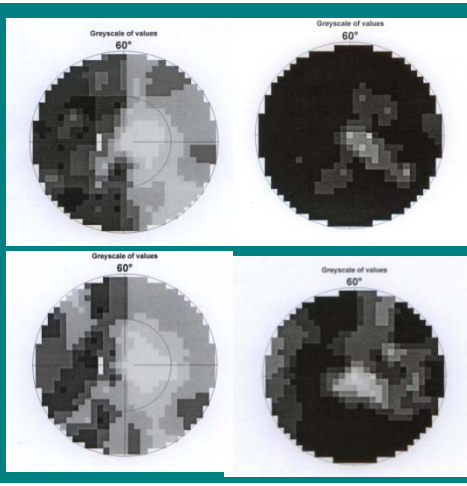
Stroke és ocularis stroke
(44 é, kezelt hypertoniás férfi)

2010. 08.26. jobb oldali látásvesztés, egyensúlyzavar

- teljes távoli-, közeli visus (hemianop)
- CFF: 35-42 Hz
- Fundus: jo.sápadt, bo. hyperaemiás papilla

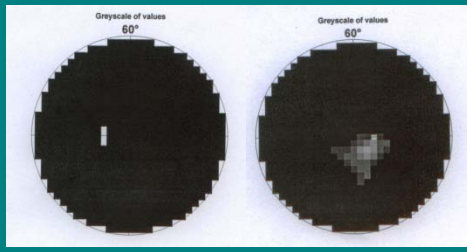
CT: jo. temp-occip. friss ischaemia+ ACM occl.l.d.

CDS: occlusio ACI l.d. (bifurkációtól)+ bo. ACI denz plakk



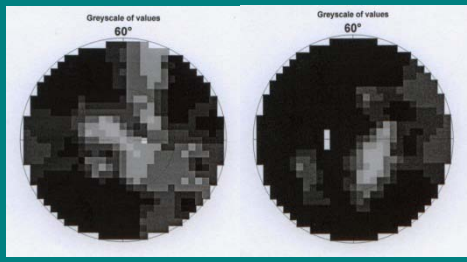
2011.11.10. baloldali teljes látásvesztés

- *más intézet: steroid lökésterápia (5 x 1000 mg)*
- V:0,6 – **kml? exc. fé**,
- CFF: 35-25 Hz
- Fundus: jo>bo. sápadt papillák, bo-on szakadozott áramlás (perimacularisan és intrapapillaris érszakaszokon)

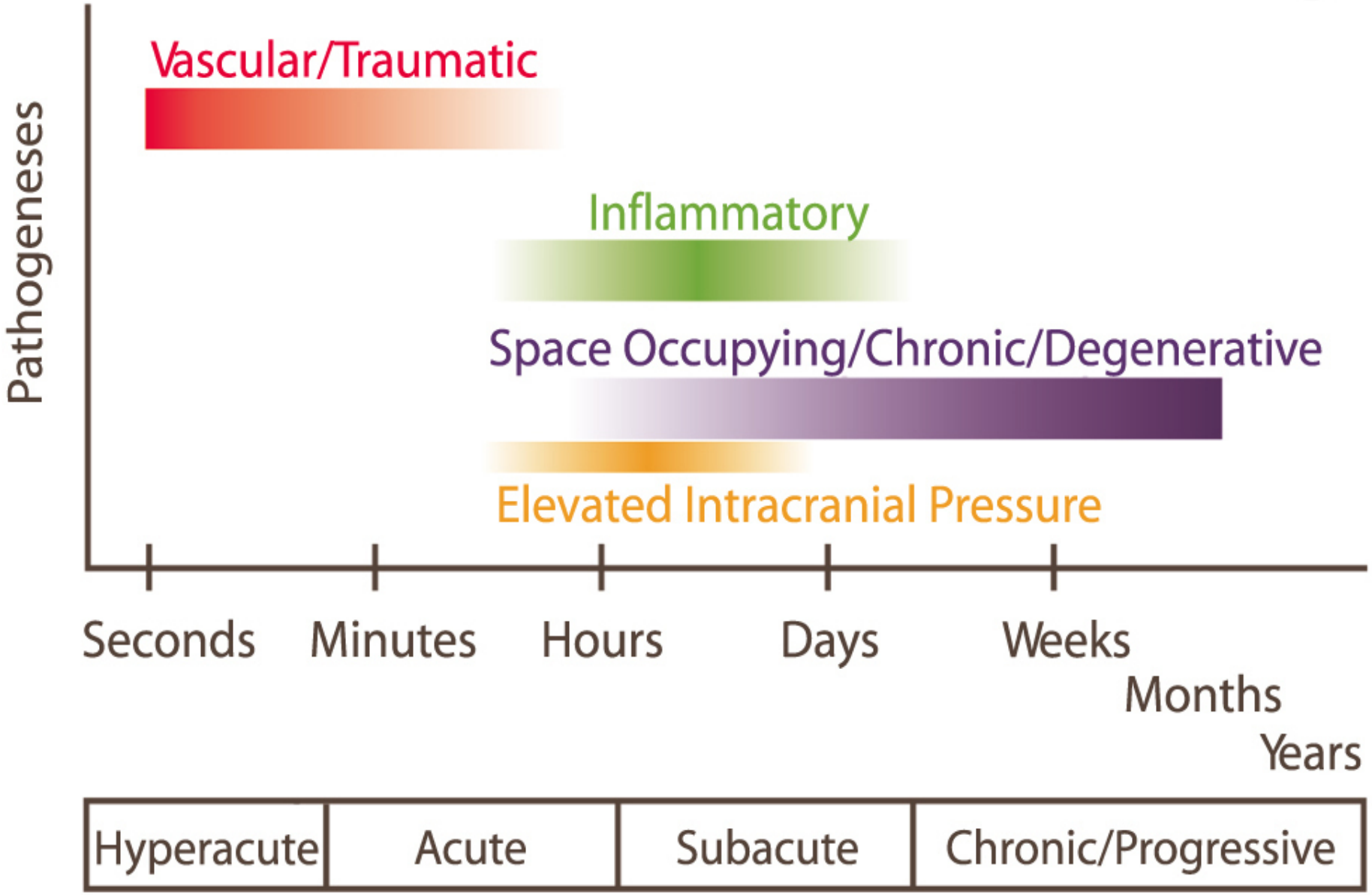


Kezelés után:

- V:1,0 – **exc. 0,2**
- CFF: 40-**32** Hz
- Fundus: idem



Onset of vision loss



Source: Schiefer, Wilhelm, Hart (Eds.). Clinical Neuro-Ophthalmology - A Practical Guide. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 2007.

Sürgősségi ellátás a neuro-ophthalmologiában

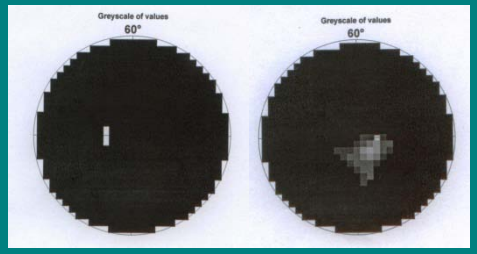
Emergency	Presenting signs and symptoms	Beware of:
Elevated intracranial pressure	• Papilledema (see Chaps. 8 and 12) • Bilateral sixth nerve palsies (see Chap. 10) • Acuity initially unaffected – later stages marked by transient visual obscurations • Pennucci's syndrome (see Chap. 11) • Headache (increasing in recumbency; see Chap. 16) • Vomiting while in a fasting state	• Brainstem compression • Cardiovascular or respiratory arrest • Hemorrhagic (retinal) infarcts in venous sinus thrombosis
Malignant hypertension	• Optic disc swelling consistent with papilledema, but accompanied by signs of systemic hypertension: • "Copper wiring" of arterioles • Arteriolovenous crossing changes • Branch vessel occlusions • Hard and soft exudates • Visual acuity and general health initially unaffected	• Cerebral infarct • Myocardial infarct
Carotid dissection	• Acute Horner's syndrome (see Chap. 9) • Excruciating pain, radiating ipsilaterally into the neck, jaw, and/or ear • Spontaneous onset (predisposed in Marfan's or the Ehlers-Danlos syndromes) • After trauma (sports injuries or chiropractic manipulations)	• Embolic brain infarction
Pituitary apoplexy	• Hemianopic visual field defects (see Chaps. 3, 4, and 12) • Relative afferent pupillary defect (see Chap. 2) • Restricted ocular motility • Trigeminal nerve involvement (nerve V_{1-2}) • Optic atrophy in advanced stages of visual loss • In extreme cases, decrease in or loss of consciousness leading to coma	• Subarachnoid bleeding • Elevated intracranial pressure that is life threatening or potentially blinding
Cerebral infarct	• Signs of elevated intracranial pressure (see Chaps. 8 and 12) • Symptoms of hemiplegia or hemiparesis (see Chap. 21) • Ocular motility disturbances • Impairment or loss of consciousness	• Elevated intracranial pressure that is life threatening with loss of vital brain centers for respiration, thermoregulation and/or circulation
Aneurysms	• Acute oculomotor paralysis with pupillary involvement (see Chap. 10) • Abrupt and excruciating headache • Nuchal rigidity • Clouding or loss of consciousness (see Chap. 21)	• Subarachnoid hemorrhage
Aneurysms	• Acute oculomotor paralysis with pupillary involvement (see Chap. 10) • Abrupt and excruciating headache • Nuchal rigidity • Clouding or loss of consciousness (see Chap. 21)	• Subarachnoid hemorrhage
Multiple vascular occlusions	• Numerous retinal infarcts (cotton wool exudates) in the setting of a known or suspected endocarditis, paraneoplastic disorder, or vasculitis	• Cardiac arrest • Malignancies • Life-threatening cerebral infarcts
Wernicke's encephalopathy (thiamine deficiency)	• Nystagmus • Oculomotor deficits • Impaired consciousness • Other cranial nerve deficits • Alcoholic malnutrition • Parenteral administration of thiamine (vitamin B1) produces a rapid recovery	• Death by multiorgan failure
Orbital cellulitis	• Painful proptosis exophthalmos (see Chap. 9) • Restricted ocular motility • Inflammatory optic neuropathy (see Chaps. 8, 9 and 10) • Regional and systemic signs of inflammatory disease	• Septic cavernous sinus thrombosis (particularly dangerous: mucormycosis)
Giant cell arteritis	• Severe anterior ischemic optic neuropathy (AION), see Chap. 6) • Pain and tenderness in the temples or scalp, aggravated when combing or brushing hair • Jaw claudication • Ocular motility deficits (rectus muscle ischemia) • Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and/or C-reactive protein (CRP) markedly elevated • Anorexia • Malaise	• Blindness and/or life-threatening myocardial or cerebral infarction
Whipple's disease	• Rhythmic oculomasticatory movements are a pathognomonic disturbance of ocular motility: rhythmic convergence movements in synchrony with movements of the jaw and pharyngeal musculature • Cause: bacterial enteritis (Tropheryma Whippelii) • Clinical scenario presents as a malabsorption syndrome	• Disease leads to death, when untreated, but curable with antifungal agent (clotrimazole)
Botulism	• Initially symptoms of a gastroenteritis (nausea, vomiting, constipation) starting 4 days after exposure (eating spoiled food) • Subsequent bilateral pupillary paresis with reduced light responses and complete paralysis of accommodation (see Chap. 9), eventually developing a complete external ophthalmoplegia • Further systemic paralysis, including the pharyngeal and respiratory muscles, and xerostomia	• Death by respiratory failure • Also wound botulism (puncture wound with deep anaerobic sepsis). Note: The entry wound may have already healed or may have been forgotten, making it difficult to find

Source: Schiefer, Wilhelm, Hart (Eds.): Clinical Neuro-Ophthalmology – A Practical Guide. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 2007.

1. Benignus intracranialis hypertonia
2. **Malignus hypertonia (*agy-, szív infarctus)***
   papillooedema, ágocclusio
3. **Art. carotis interna dissectio**
   Horner-sy., nagy fájdalom
4. Hypophysis-bevérzés
5. **Cerebralis infarctus (KNYF, vitális funkciók)**
   papillooedema
6. Aneurysma
7. **Multiplex lacunaris infarctus intracer.**
8. Wernicke-encephalopathia
9. Orbitalis cellulitis
10. **Óriássejtes arteriitis (GCA)**

Schiefer, Wilhelm, Hart: Clinical Neuro-Ophthalmology: A Practica Guide Springer, Berlin / Heidelberg / New York, 2007

Ocularis stroke
sürgősségi ellátást igényel



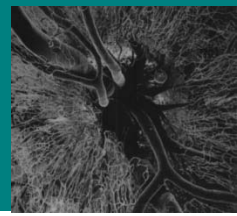
- másodpercek, percek alatt irreverzibilis centrális látásvesztés
- amaurosis fugax (szem TIA)
  - előrejelzi a várható / zajló cerebralis keringési zavart
- jelzi a cardiovascularis mikroembolizációt
- adekvát kezelése – stroke prevenció

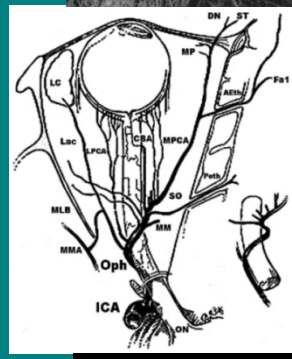
A szemorvos feladata:

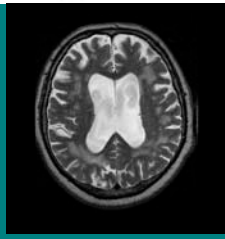
1. *időben felismerni*
2. *megfelelő cardio-, /cerebrovascularis részleghez irányítani*
3. *követni –gondozni: TEAM.*

Fogalmak és patomechanizmus

„ocularis stroke”
pseudoFoster – Kennedy-szindróma



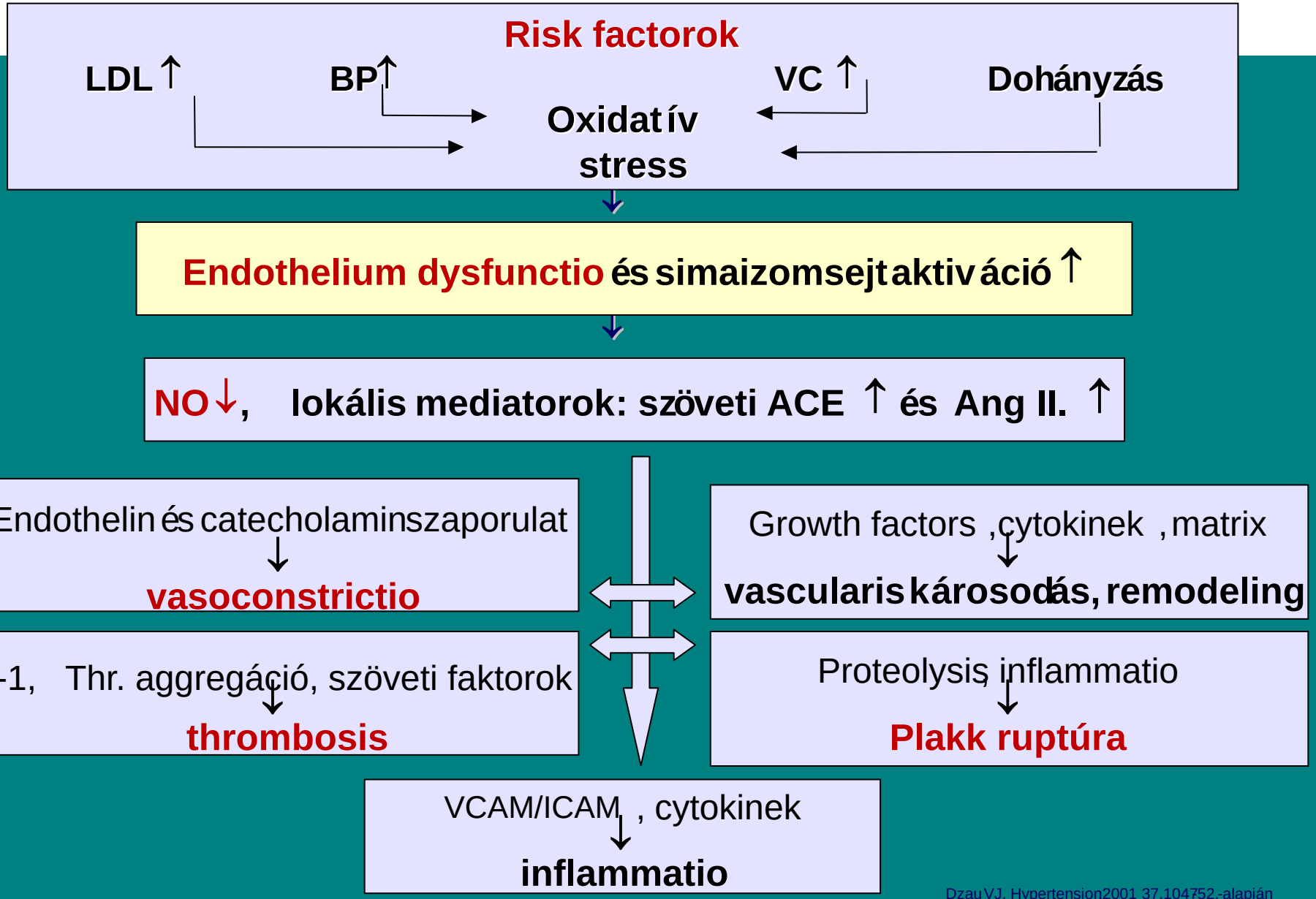




Anatómiai és patofiziológiai predisponáló tényezők
- a retina hyperperfusiója
- az ún. végarteriák, venulák
- a shunt mechanizmusok hiánya
- az art. ophth. anatómiai helyzete

A szemtünetek jelentősége a cardio- , cerebrovascularis megbetegedésekben:
- rizikó faktorok
- kardiológiai ok: pitvarfibrilláció, fali, billentyűbetegség
- endothelium dysfunctiója
- érfal simaizom-károsodás
- atherosclerosis – plakk-képződés, ruptúra
- fokozott thrombocytaaggregáció – fibrin thrombus
- thrombophylia

Az atherosclerosis patofiziológiája
- mikroembolizáció, perfúziós zavar forrása -



Dzau VJ. Hypertension 2001 37.1047-52.-alapján

A nitrogénmonoxid (NO) szerepe a keringés lokális szabályozásában

Patofiziológia – gyógyszerhatástan (DM)

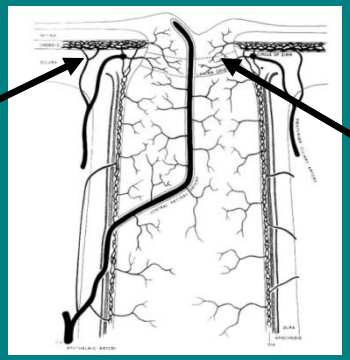
Az endothel dysfunctio jellemzői	*Patofiziológiai elváltozások*	
o csökkent endothelialis NO synthase (eNOS) aktivitás o endothelium csökkent reakciókészsége NO-ra o fokozott THR és monocyta adhaesio o csökkent fibrinolitikus aktivitás	Arteriolák:	hyalinosis autoregulatio elvesztése csökkent endothelfüggő vasodilatatio
	Kapillárisok:	csökkent csúcsáramlás nyomás dysregulatio fokozott permeabilitás

Artériák - anatómia és patofiziológia

RETINA vérellátása

- belső rétegeket : ACR – AO (törzsembólia)
- külső (PE,PhRec): choriocapillaris
- submacularis, peripapillaris: sAPC (ágembólia)

PAPILLA vérellátása



laminaris - scleralis rész

sAPC

- vasculitis
- AION – (arteriitises)

közvetlenül a papilla

Zinn –Haller-gyűrű végágak

- (distalisan)
- NA-AION - nem-arteriitises

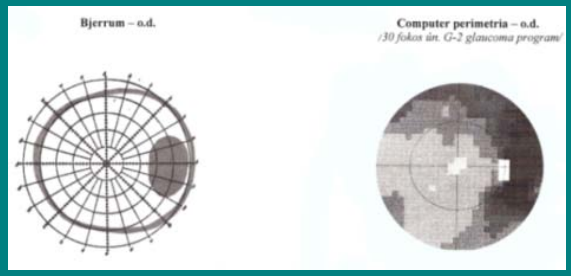
Diagnosztika – látóideg

Alapvizsgálatok:

- anamnaesis, visus, színlátás
- CFF, elektrofiziológia
- pupillomotoros afferens reflex

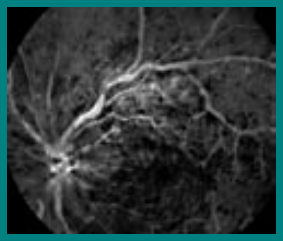
Látótér – funkcionális dg.

- Bjerrum ernyő (kampimetria),
- projekciós perimetria (statikus, kinetikus)



Keringési vizsgálatok – funkcionális dg.

- Fluorescein angiográfia (FLAG)
- Heidelberg Retina Flowmeter (HRF)

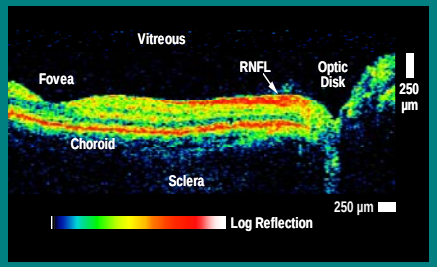


Papilla - morfológiai (rostréteg elemzés) dg.

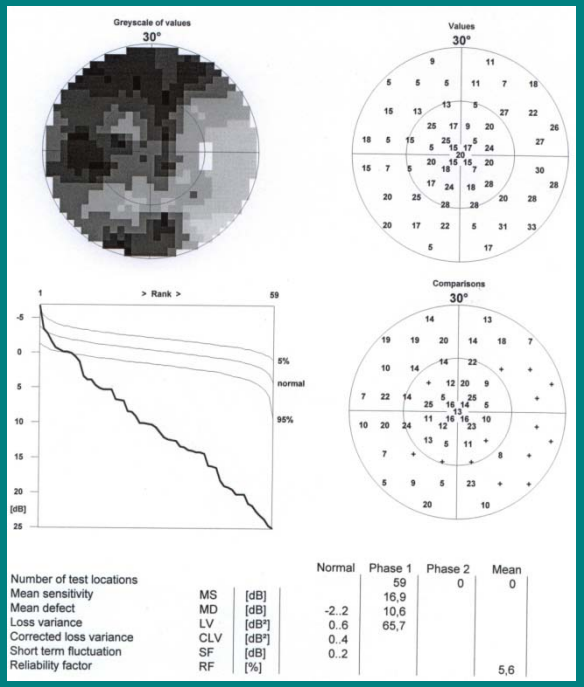
- Heidelberg Retina Tomográfia (HRT)
- Scanning Laser Polarimeter (GDx, ZEISS)

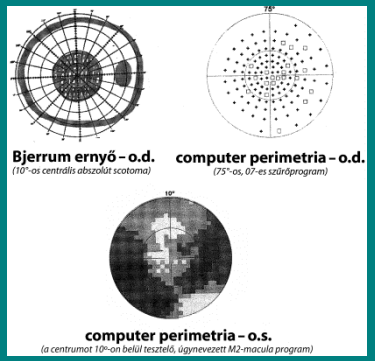
Macula, papillo - macularis régiók - morfológiai dg.:

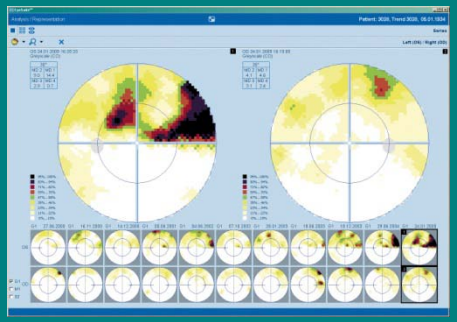
- Optikai Koherentia Tomográfia (OCT)

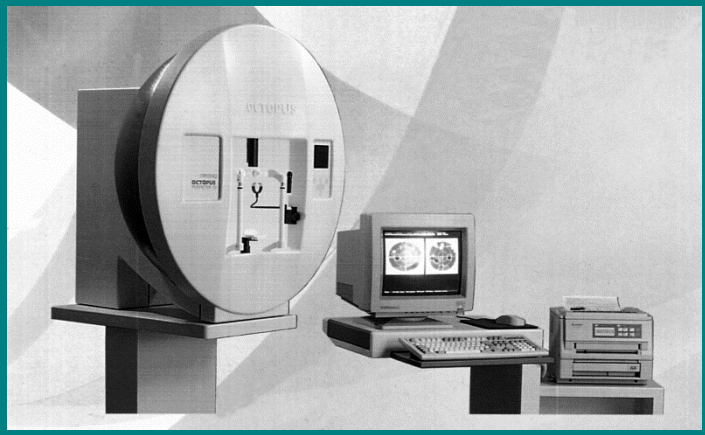


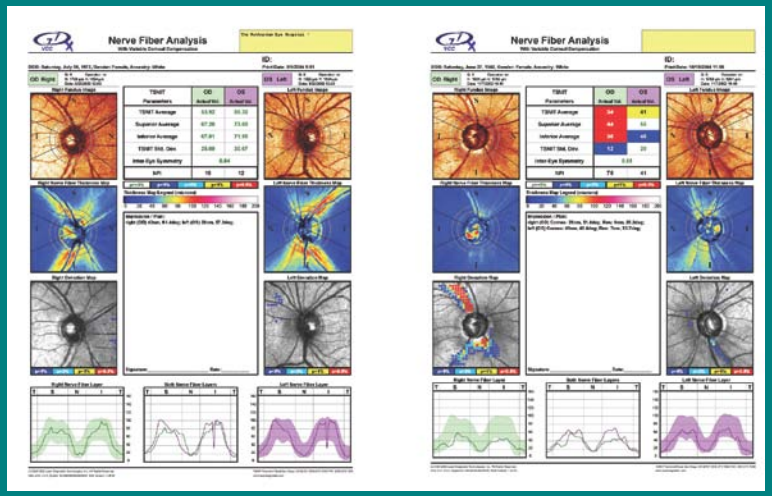
Funkcionalis dg: Computer Perimetria (Octopus / Humphrey)
+ Morfológiai dg: Scanning Laser Polarimeter (GDx, ZEISS)











Reus, Nicolaas J.:
Assessing Structure and
Function in Glaucoma, 2005

Kiegészítő vizsgálatok

Neuroradiológia

Kardiológia

(UH, Holter, szívizom)

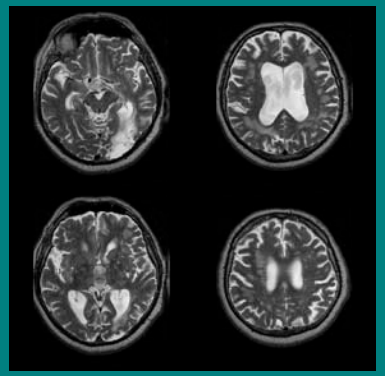
Laboratórium

(RF, stroke panel, CRP)

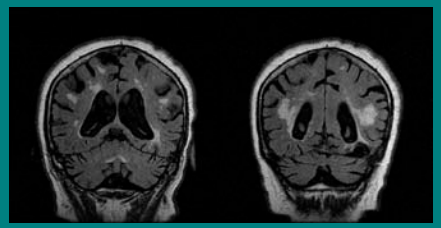
Doppler-vizsgálatok

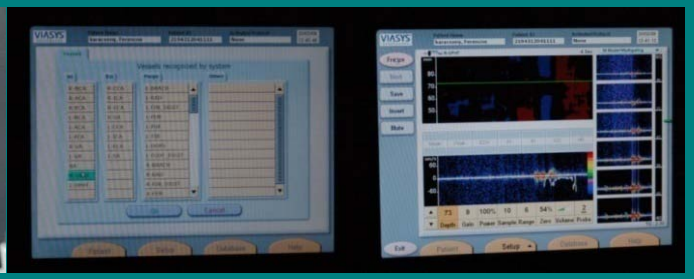
(CDS, TCD, laser)

axiális T2

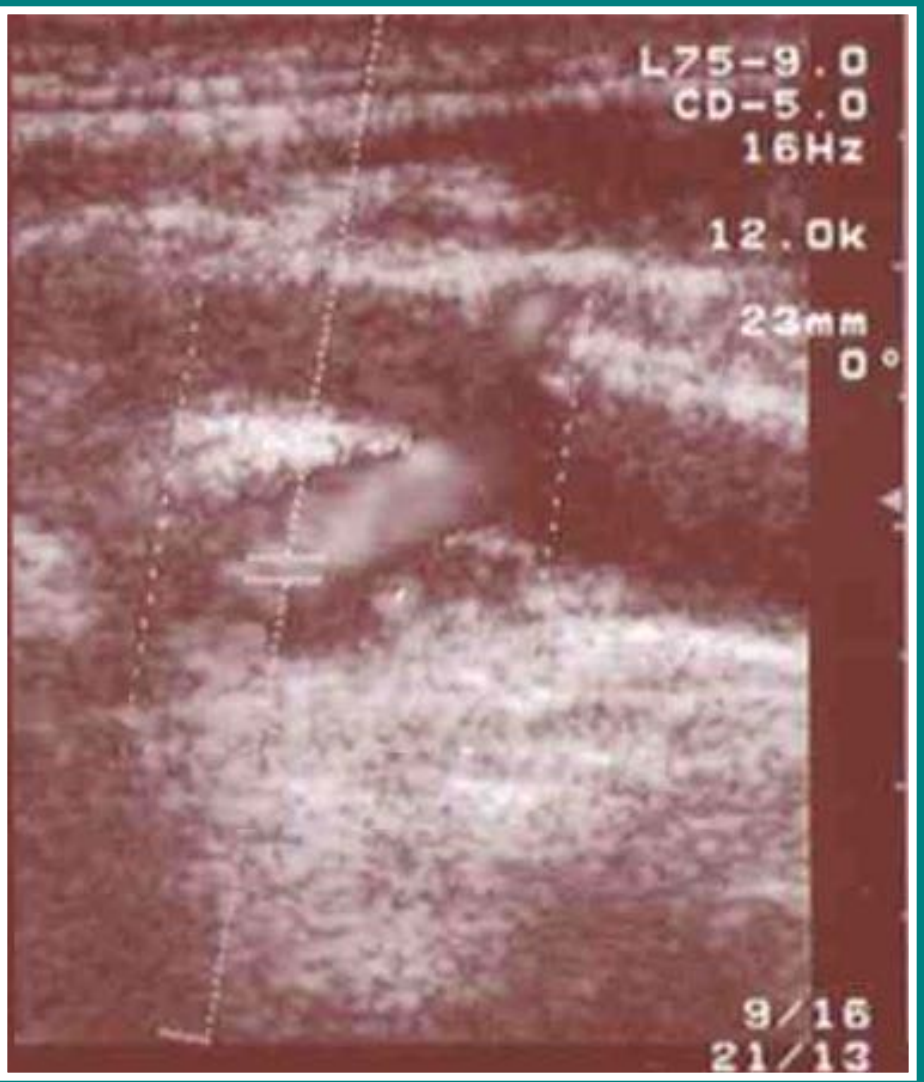


coronalis FLAIR





Szűkületet okozó, lágy morfológiát mutató plakk az ACI kezdeti szakaszán



Instabil, vulnerábilis plakk:

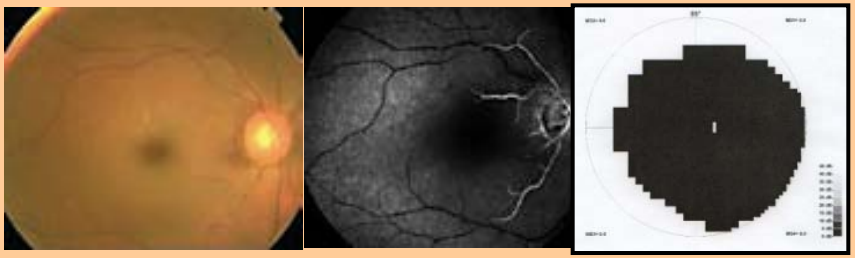
- *vékony fibrózus sapka*
- *gyulladásos sejtes infiltratum:*
  proteolitikus aktivitás ↑
- *lipidgazdag struktúra*
- *ruptúrára hajlamos*
- *a legtöbb akut eseményért felelős*

Szemtünetek

AMAUROSIS FUGAX, TMB (TIA)

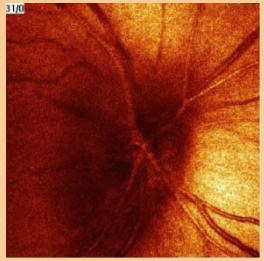
RETINA ág-, tözsembolizáció

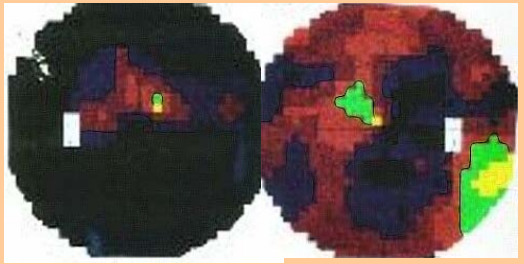
(in)komplett amaurosis



PAPILLA NA-AION, A-AION

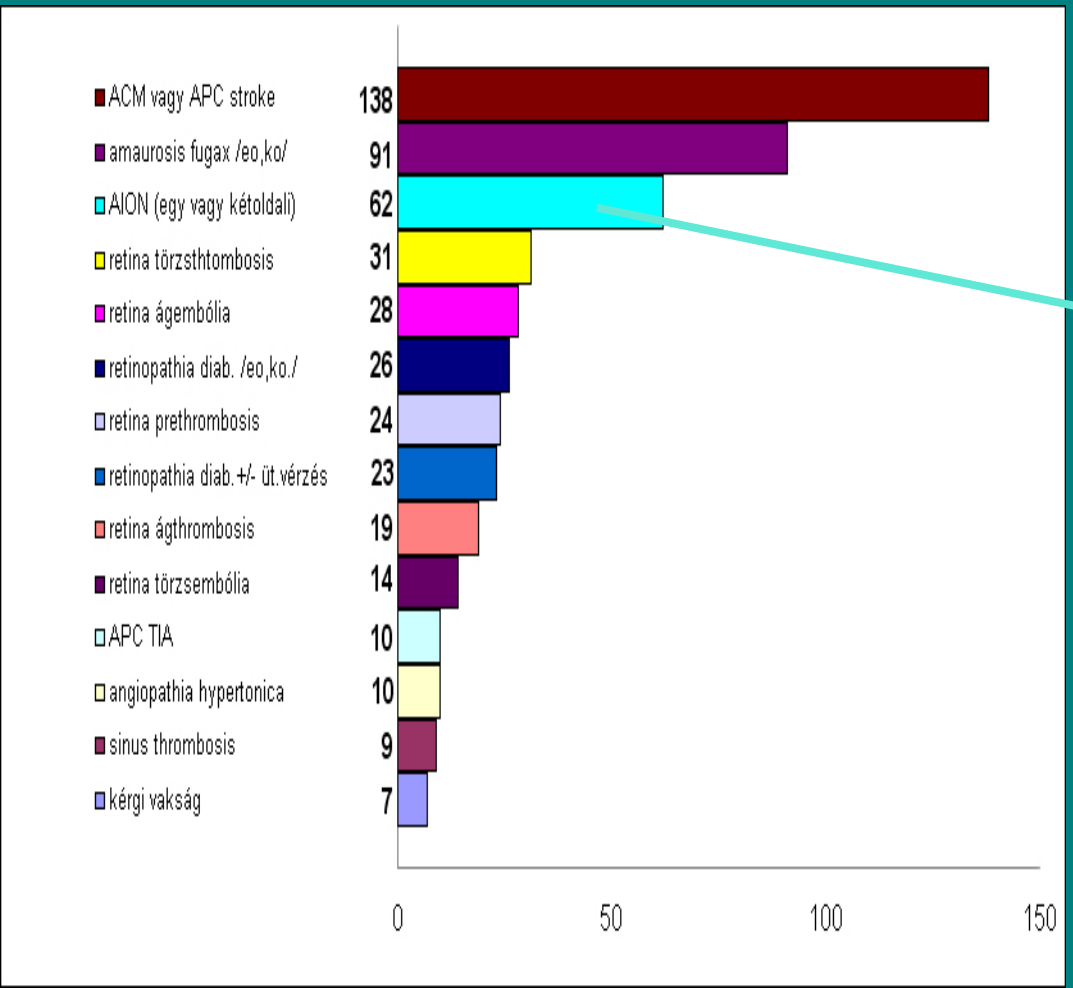
centralis > perifériás látásvesztés
papillooedema - decoloratio





Szemtünet csoportok ocularis stroke

(514 beteg)



Amaurosis fugax – TMB

- Egy-/kétoldali, izolált 18%

Artériás száron

- AION 12,0%
- retina ágembólia 5,0%
- törzsembólia 2,5%

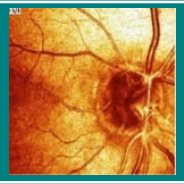
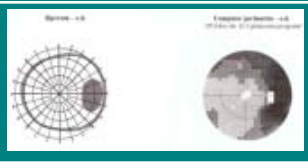
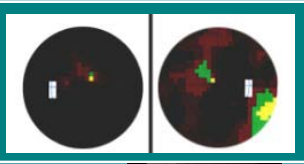
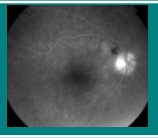
Vénás érszakaszon

- törzsthromb. > prethrombosis 11%
- retina ágthrombosis 3,7%
- sinus thrombosis 1,7%

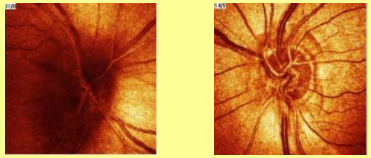
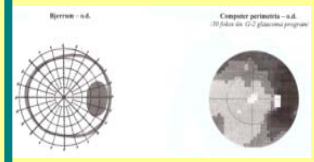
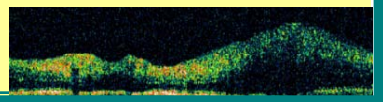
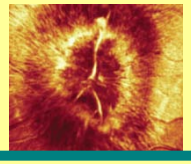
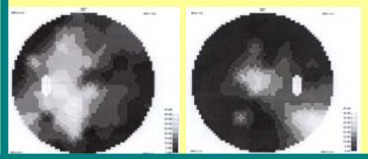
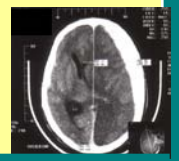
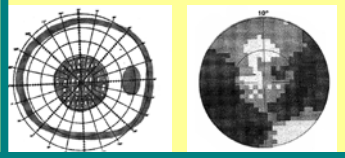
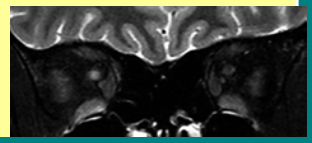
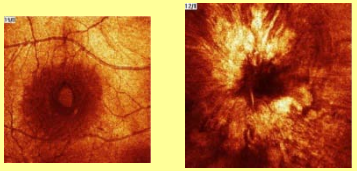
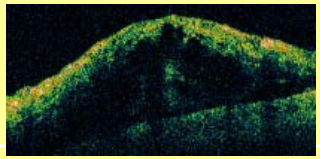
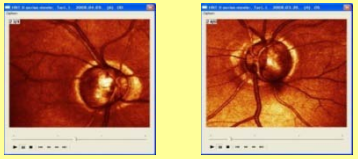
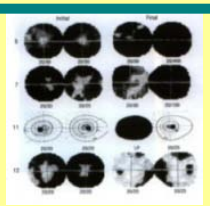
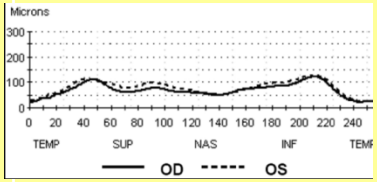
Retrochiasmalis látóideg stroke

- TIA 1,9 %
- Stroke 26,9%

AION klinikai csoportjai

	A-AION	NA-AION	
Incidencia	50 év>	NA-AION >>> A-AION	
Kezdeti tünetek	centrális látásromlás + fejfájás We-, CRP: emelkedik	Látásromlás: - fájdalom	
Szemfenék AKUT	Papillakép • mérsékelt oedema • csíkolt vérzések		
Szemfenék KRÓNIKUS	Papillakép • sápadt • nívóban • dekoloráció (nem porcelánfehér)		
Látótér – akut	Nagy vakfolt szindróma: papilla oedema következtében: 3-4-szeresére		
Látótér – chr.	nasalis alsó>felső quadrantopia – temporalis retinális rostkárosodás		
FLAG	papilla : festék telítődése késik	papilla: korai festékszivárgás	
MR	negatív vagy multiplex lacunaris infarctusok		
Háttér - betegség	sACP vasculitis (GCA) –	hypertonia, atherosclerosis, DM, s.s. anaemia, polycythemia	
Kezelés	STEROID lökésterápia, immunszupresszió	HÁTTÉR betegségek	

Differenciáldiagnosztika – papilla betegségek

Papilla betegsége	Visus CFF	Papilla képe	Látótér	OCT, FLAG, MR
Kétoldali NA – AION (*pseudoFoster-Kennedy-szindr.*)	↓			
Oedema papillae				
Neuritis retrobulbaris	↓			
Thrombosis v.c.ret.	↓		SS	
Kétoldali papilla atrophia	↓			

Epidemiológia

USA – STROKE

- 700 000 beteg/270 millió lakos
  25 beteg/10 000 fő/év
- halálokok között 3. a stroke
- stroke 5 millió ember haláloka
- 2020-ra ez megduplázódhat

MAGYARORSZÁG – STROKE

- 40 000 beteg/10 millió lakos
- 40 - 60 beteg/10 000 fő/év
- 90% ischaemiás stroke,
  2/3 atherosclerosis
- letalitás: 18/10 000 lakos (50%)

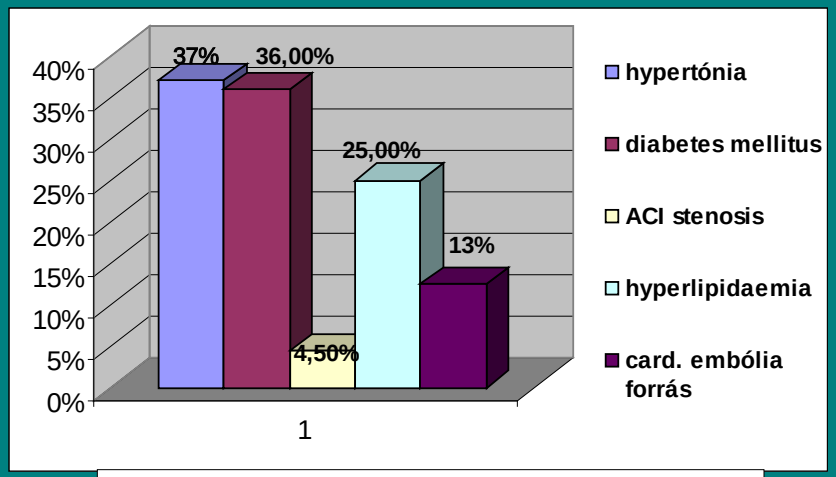
OCULARIS STROKE

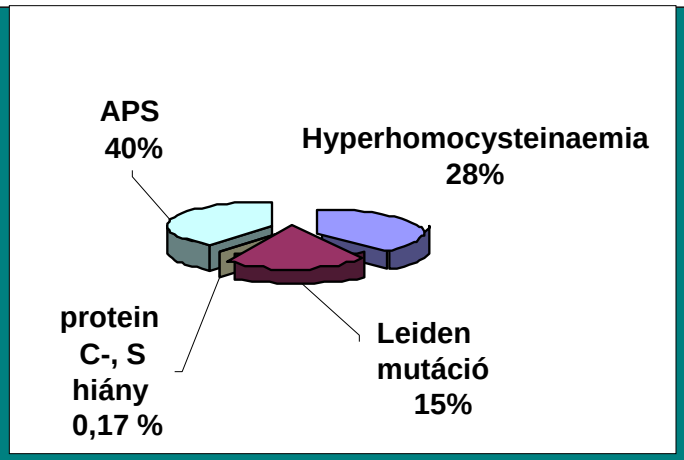
- USA: 6000 AION, Magyarországon 250-300 megbetegedés/év
- a vakság egyik leggyakoribb oka (maculadegeneráció, glaucoma után)
- mindkét szemes – egyszemes érintettség: 73,7% - 26,3%
- átlag életkor 57,8% életév (saját betegkör)
- MR eltérés – a szemtünetek jelentkezésekor: 54,6%%

Óváry Cs. Epidemiológiai vizsgálatok.
OPNI Agyérbetegségek Országos Központja, 2001., 2005

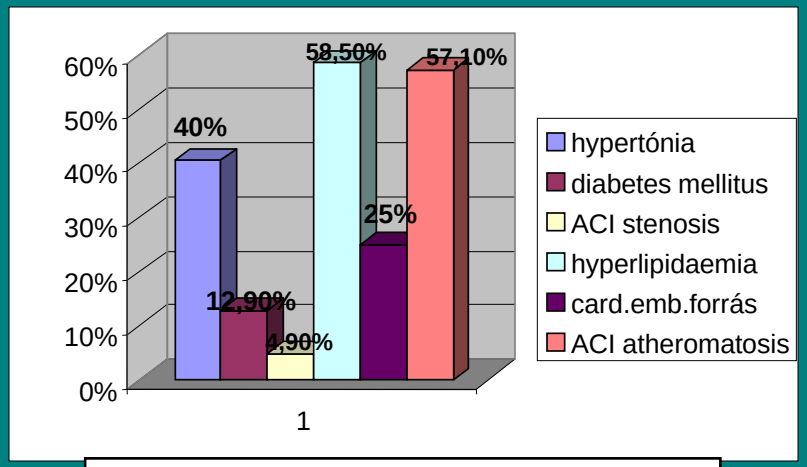
Prediszponáló tényezők (RF)

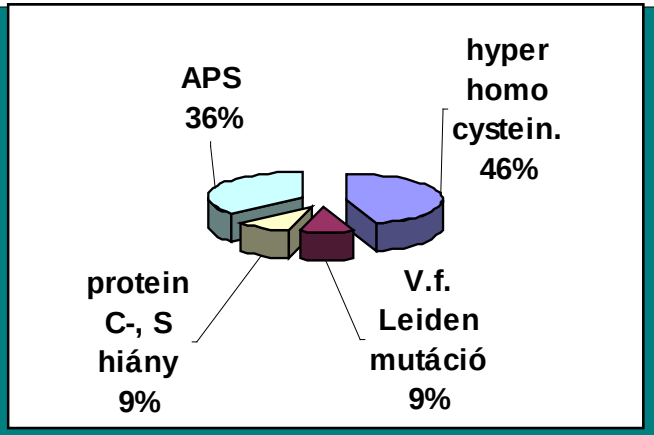
Cerebrovascularis megbetegedések





Ocularis Stroke





1./ KS Wong et al. **Risk Factors for early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage.**

(A prospective hospital-based study in Asia) Stroke 1999,30: 2326.

2./ KG Heinze: **Molecular risk factor for thrombosis & risk factors in venous thrombotic diseases.**

Clin. Lab. 2000, 46:191.

Kezelési lehetőségek

- **Antikoaguláns kezelés**
  izoláltan, antiaggregációval
- **Thrombocyta-antiaggregációs terápia**

- **Kiegészítő kezelések**
  - **CH-, zsíranyagcsere-zavar**
  - **HYPERTONIA**
  - Haemodilutio
  - Neuroprotekció
  - Vasodilatatio

Az endothel dysfunctiójának jellemzői (DM)

- **fokozott THR és monocytaadhaesio**
- **csökkent fibrinolitikus aktivitás**

Rizikófaktorok:

LDL
BP
VC
dohányzás

oxydativ stressz

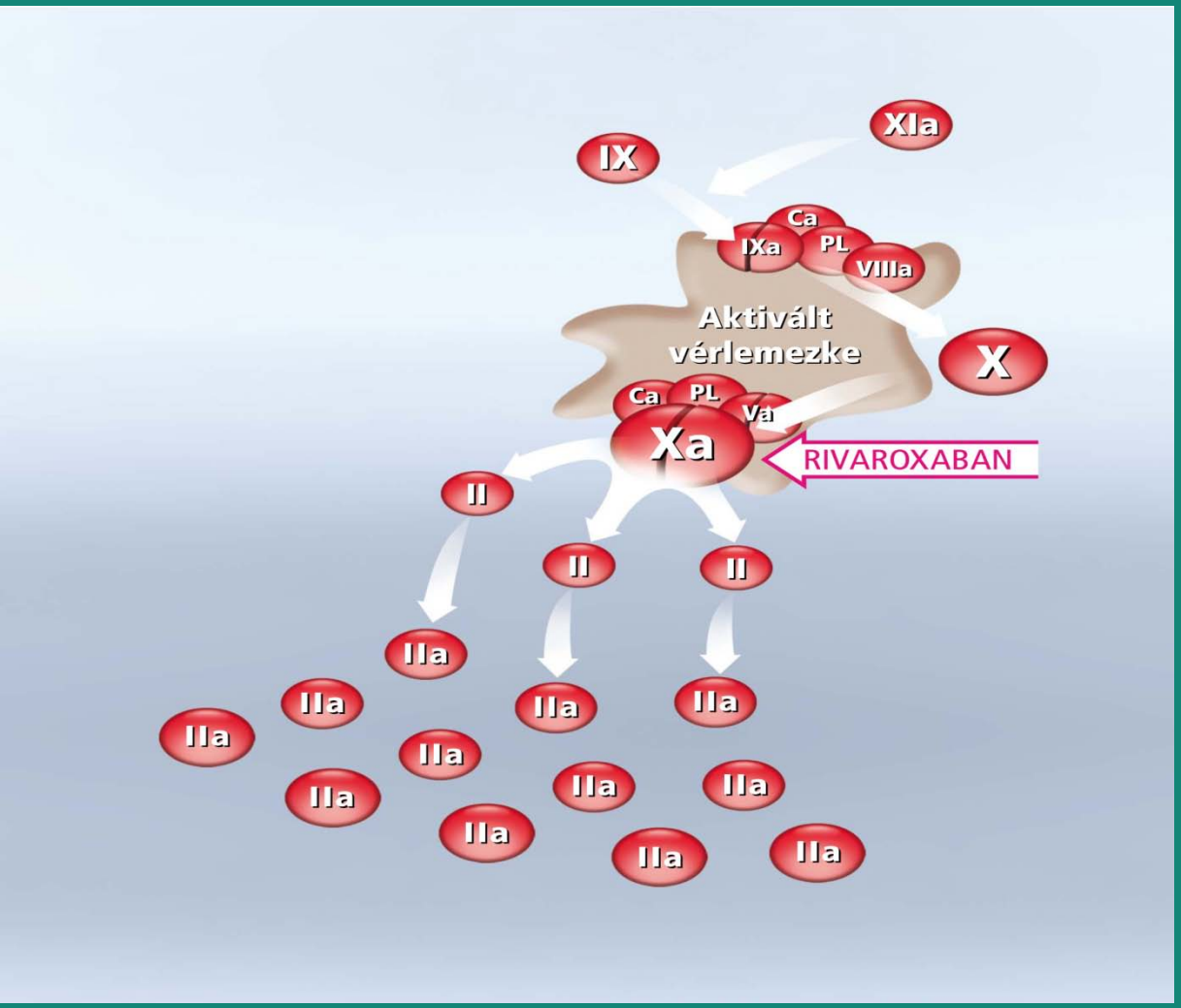
Magyar Stroke Társaság:
Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság:

American Heart Association Inc.:

Magyar Arteriosclerosis Társaság:

A stroke ellátás protokollja, 2007 (javaslat, MST honlapja)
Thromboembóliák megelőzése és kezelése (Magyar Konszenzus Nyilatkozat 2001)
Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke:
Guidelines for the Management of Patients with acute ischemic stroke Circulation, 1996, 94:1167-74.
Összefoglalás - a hyperlipoproteinaemiák kezelési irányelvei (Agyérbetegségek, 2002/3.)

Minden egyes aktivált X faktor kb. 1000 molekula trombint generál



- A Xa faktor gátlása csökkenti a trombin robbanásszerű képződését[1]
- A Xa gátlás a már meglévő trombin működésére és a vérlemezkékre nincs hatással[2]
- Így a primer hemosztázis működéséhez elegendő mennyiségű trombin maradhat[2]

1. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AGG és mtsai *J Bone Joint Surg [Br]*. 2009;91-B:636-644.
2. Turpie AGG. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238–47.

Ocularis stroke szisztémás kezelésének indikációi

EUSI-, AHA-,
a Magyar Stroke Társaság és a Magyar Kardiológiai Társaság,
valamint
a Magyar Haemostasis és Thrombosis Társaság kezelési irányelvei alapján

ANTIKOAGULÁNS kezelés

Indikációk:

1./AION azon eseteiben, ha:

- akut, egyoldali
- lezajlott AION+ismert etiológia
- pseudo Foster-Kennedy sy.

2./ AION + card. embólia forrás
(pitvar fibrilláció, AMI,etc.)

3./ AION + ACI-, a.vertebralis dissectio

4./ AION + thrombophylia+/-stroke

5./ AION + APS syndroma

Kontraindikációk:

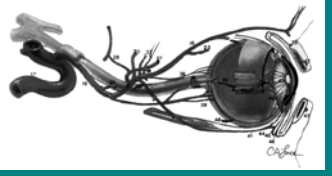
- **nem kooperáló beteg**
- **malignus-, kezeletlen hypertónia**
- **dementia,koponya trauma veszélye**

szemészeti-lokális okok:

- **üvegtesti vérzés,**
- **neovascularisatio,**
- **retinopathia diabetica**

THROMBOCYTA AGGREGÁCIÓT GÁTLÓ kezelés indikációi

1. *ACR embólia +ACI atherosclerosis*
2. *AION+súlyosfokú ACI stenosis műtétig*
3. *Kétoldali-, lezajlott AION*
4. *Egyoldali chr. AION+nincs sziszt.eltérés*



Akut ocularis stroke terápiás protokollja

(OPNI - AGYOK, Honvéd kh. – Stroke, Neurológia)

Antikoaguláns kezelés:

- **Alacsony molekulasúlyú heparin (LMWH inj.)**
  - **dózis: iv.bólusban: 80 IU/tskg (~5 000 IU),**
  - **majd 18 IU/tskg/óra (~1 000 IU/óra)**
- **klinikum alakulásától függően per os acenocoumarin kezeléssel folytatandó**
- **(thrombophylia -vizsgálatok 3. hónap után)**

Agyödema csökkentése: **Mannitol, Glycerin**

Antiepileptikumok: **carbamazepine származékok**

Terhesség esetében **terapiás dózisú LMWH**

Dilemmák és kérdőjelek

- **ETIOPATOMECHANIZMUS**
  - **mikroembólizácó – fibrin, atherosclerotikus plakk, gyulladásos folyamat?**
  - **thrombophylia – congenitalis, másodlagos**
  - **anyagcsere-betegségek (DM, zsír , emésztőrendszeri betegségek)**
  - **paraneoplasia, autoimmun kórkép etc.**

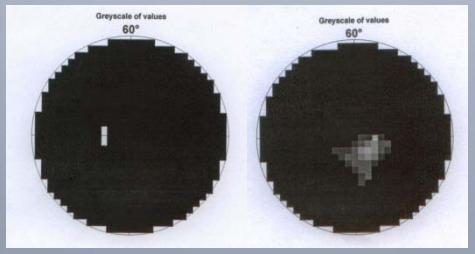
V Biousse: Ischemic cerebrovascular Disease.
*In: Walsh&Hoyt's:Clin. Neuroophthalmology, 1971.vol.I.**2005***

- **IDŐFAKTOR:**
  - **progrediáló látásvesztés**
  - **ok kiderítése**
  - **etiológia specifikus – akut, ex iuvantibus kezelés**
    - **(antikoagulans-, thrombolysis..)**

- **PRIMER és SZEKUNDER PREVENCIÓ+TÁRSSZEM VÉDELME:**
  csak „stroke betegek" ellátási centrumában - Egységes Módszertani elvek

Killer H E.: ***Bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy***
in a patient with autoimmune thrombocytopenia.
*Europen Journal of Ophthalmology :Vol10, no2, 180-182:**2000.***

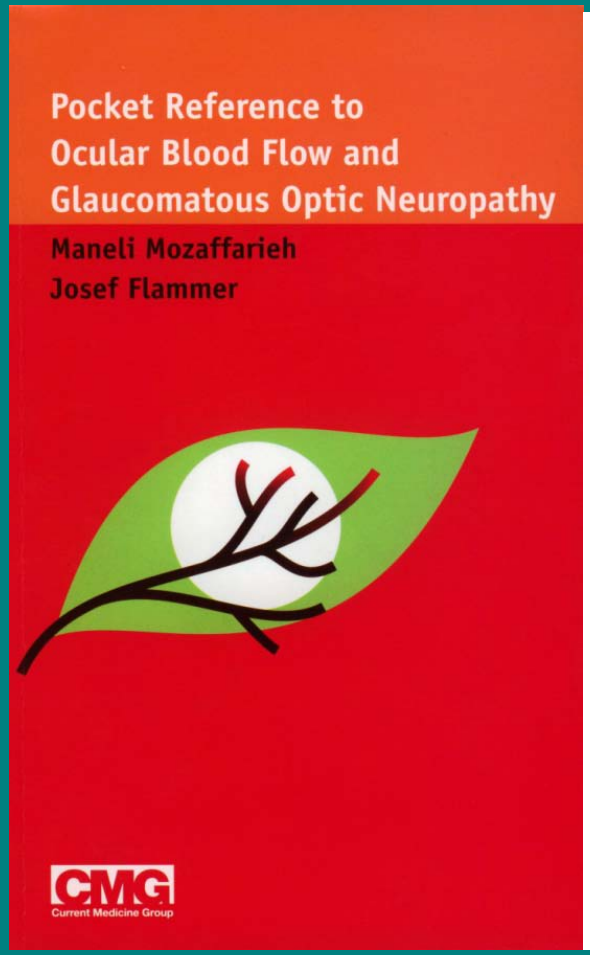
Ocularis stroke
sürgősségi ellátást igényel

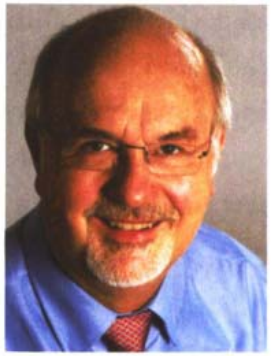


- másodpercek, percek alatt irreverzibilis centrális látásvesztés
- amaurosis fugax (szem TIA)
  - előrejelzi a várható / zajló cerebralis keringési zavart
- jelzi a cardiovascularis mikroembolizációt
- adekvát kezelése – stroke prevenció

A szemorvos feladata:

1. *időben felismerni*
2. *megfelelő cardio-, /cerebrovascularis részleghez irányítani*
3. *követni –gondozni: TEAM.*





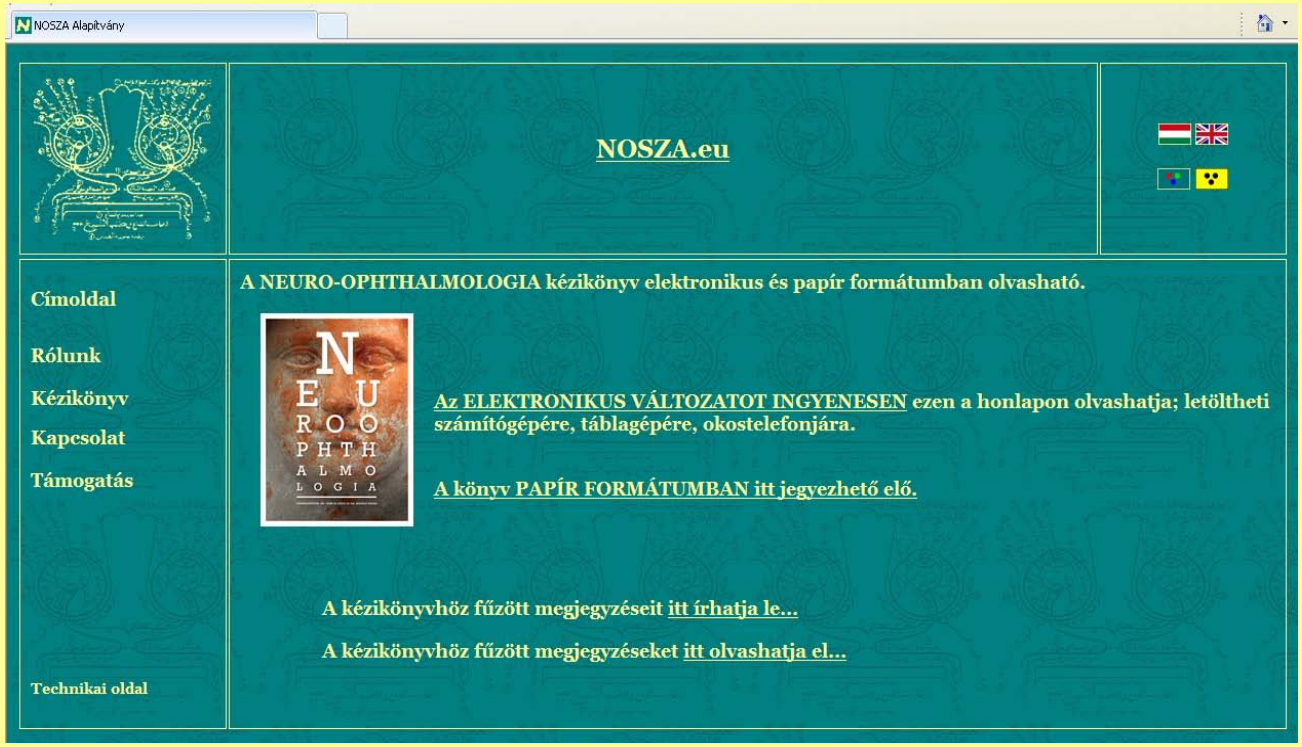
Josef Flammer, born in 1948, studied medicine in Fribourg and Bern, Switzerland. He wrote his MD thesis in the Department of Neurobiology in the University of Berne on ultrastructure of the sympathetic nervous system. During his residency in neurology he focused on multiple sclerosis, and during his residency in internal medicine he focused on cardiovascular diseases. During his specialization in ophthalmology at the University of Bern, chaired by Peter Niesel, he focused on the development of automated perimetry in the research group of Franz Fankhauser. These studies were continued during a fellowship with Stephen Drance in Vancouver, leading to a PhD thesis on the fluctuation of differential light sensitivity. As chief resident, back in Bern, he became interested in the role of microcirculation in the pathogenesis of eye diseases, in particular glaucoma.

Professor Flammer has held the Chair of the Department of Ophthalmology at the University of Basel since 1987 and has also been Dean of the Faculty of Medicine. In Basel, he continued his research in the fields of automated perimetry, pharmacology, molecular biology and, together with Selim Orgül, microcirculation. He focused on a range of diseases that included multiple

Neuro-ophthalmologia kézikönyv - ingyenesen letölthető:

nosza.eu

Örök dilemmánk, hogy mi a nehezebb:
egy sohasem látott világot elképzelni, vagy a látott világot elveszíteni,
illetve azt feldolgozni, hogy a látás élménye sohasem tér vissza.
Nem szabad ebben dönteni, csupán empátiánk vezérelhet.



Köszönöm a figyelmet!

Somlai Judit dr.

Internet: somlaijudit.hu
Email: dr@somlaijudit.hu