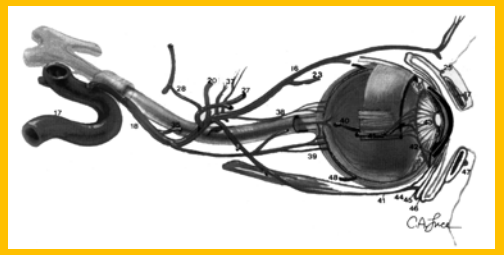
Összefüggések
a **vascularis opticus károsodás – ocularis stroke**
(NA-AION, egy-, vagy kétoldali)
és az ún. „**intracranialis kisérbetegségek" (SVD)** között

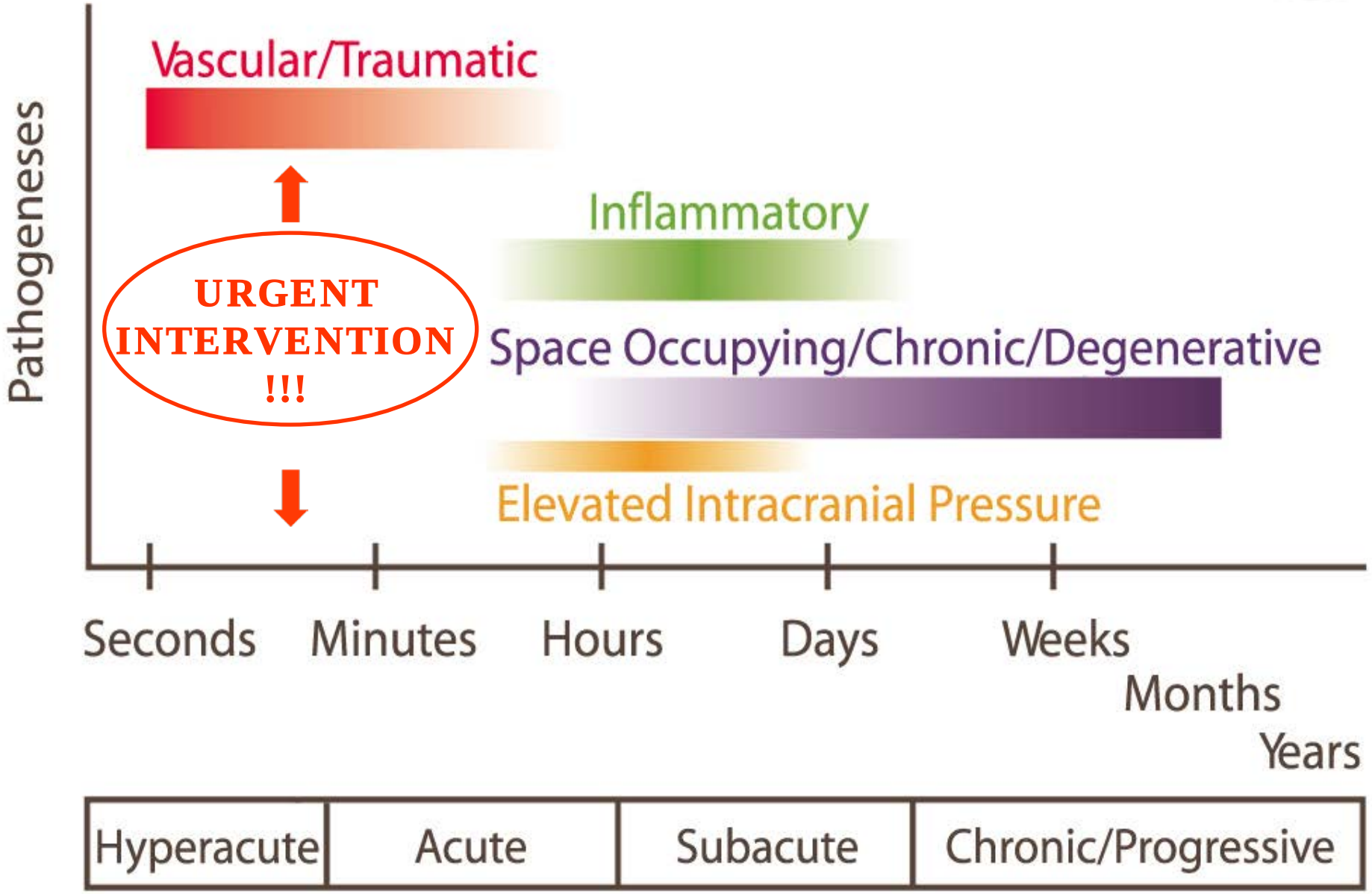
- etio-pathomechanizmus - szisztémás kezelés – prevenció –



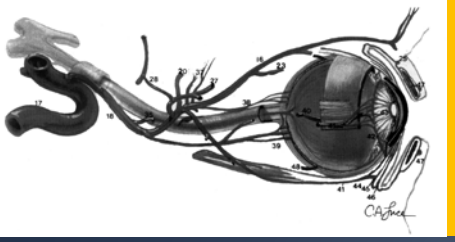
Somlai Judit*, Szegedi Norbert*, Szilágyi Géza*, Fazekas Ferenc*
Nieszner Éva* , Dános Péter*, Kristóf Vera**

** MH Hovédkórház*
Neurológia Stroke, Neuro-Ophthalmologia, Kardiológia, Hypertónia-Lipidológia
*** SE Ér-, és Szívsebészeti Klinika*

Onset of vision loss



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

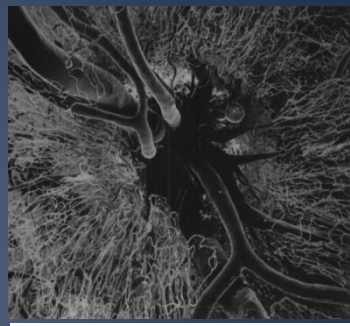


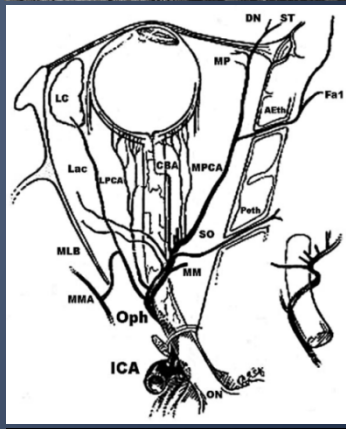
Fogalmak, patofiziológia

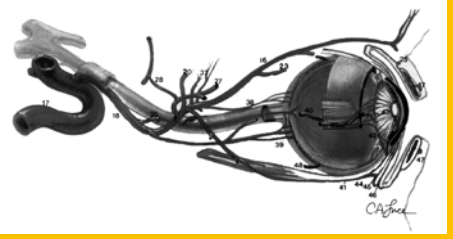
- **”ocularis stroke” – stroke része, kezdete?**
- **pseudoFoster-Kennedy szindróma**

- *a szemtünetek jelentősége:*
  a cardio- , cerebrovascularis megbetegedésekben

- *anatómiai és patofiziológiai predisponáló tényezők a szemtünetek hátterében :*
  - **a retina hyperperfúziója**
  - **az ún. végarteriák, venulák**
  - **a shunt mechanizmusok hiánya**
  - **az art. ophthalmica anatómiai szitúációja**
  - **SVD - „intracerebralis kisér betegség ” fogalma**





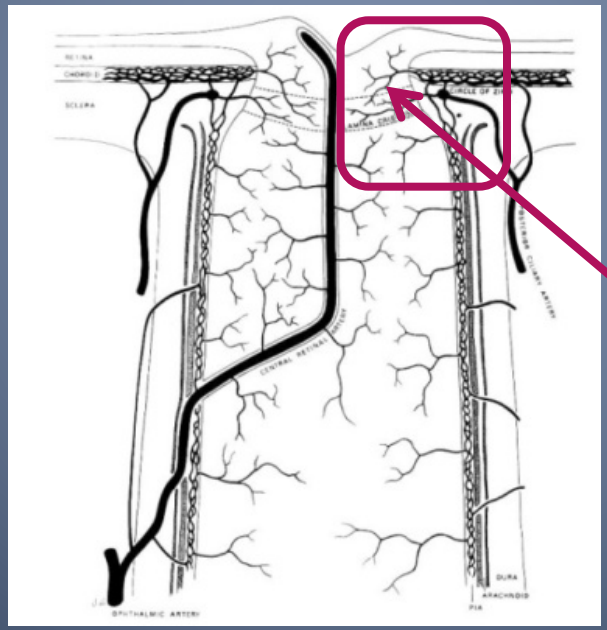


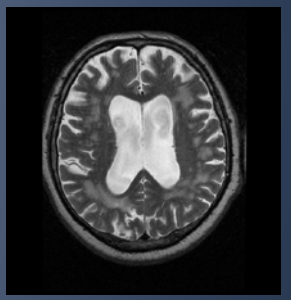
Artériák - anatómia és patofiziológia

RETINA vérellátása

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

PAPILLA vérellátása



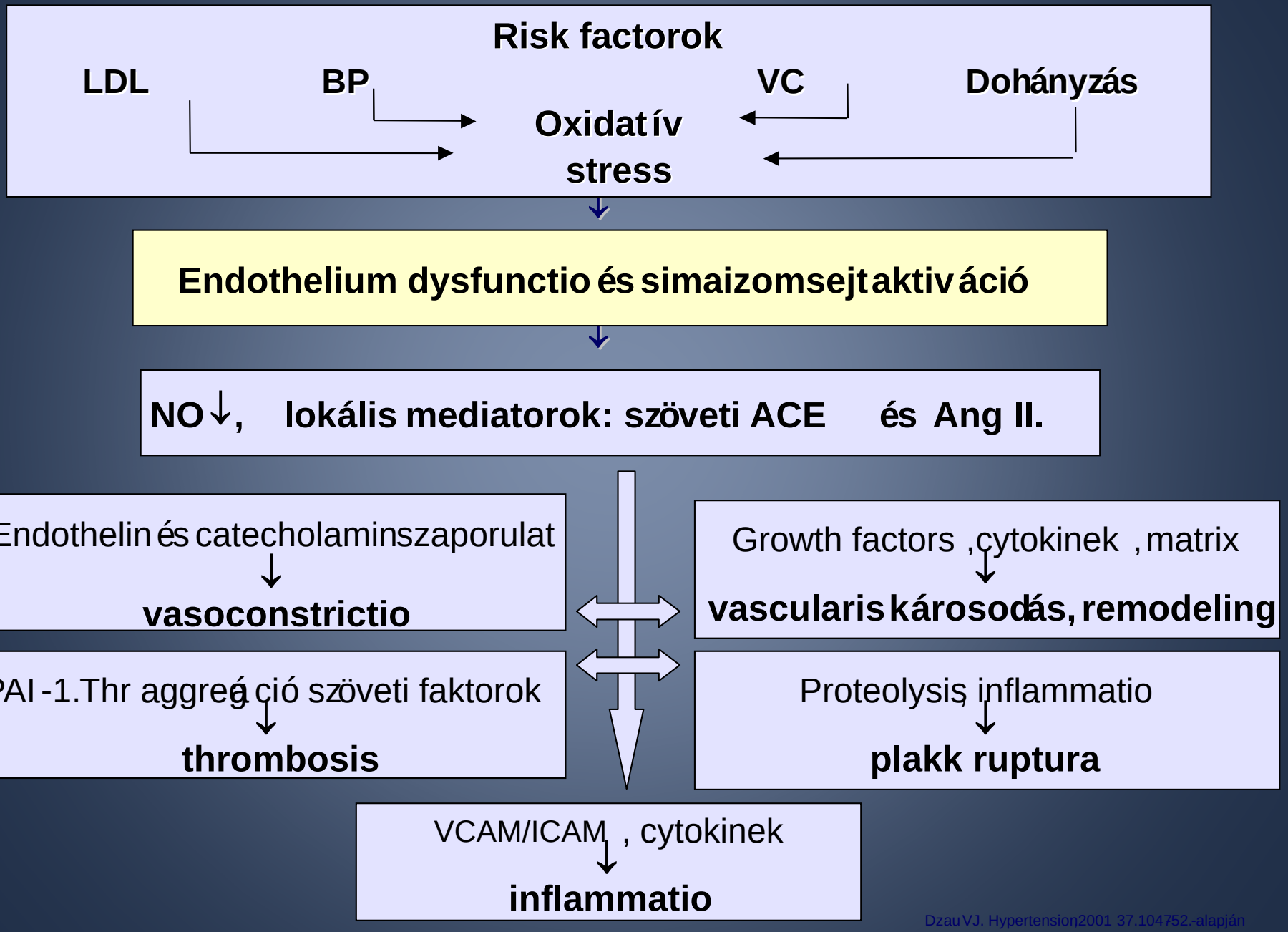


„intracerebralis SVD”
(54,6%)

<u>laminaris - scleralis rész</u>
sAPC (rövid artéria ciliaris erek)
- **vasculitis**
- **AION - arteriitises elülső ischemiát**

<u>a papilla centrális részének vérellátása</u>
Zinn-Haller gyűrű végágak
- **(distalisan a sAPC-től)**
- **nem-arteritises opticopathia**

Az atherosclerosis patofiziológiája

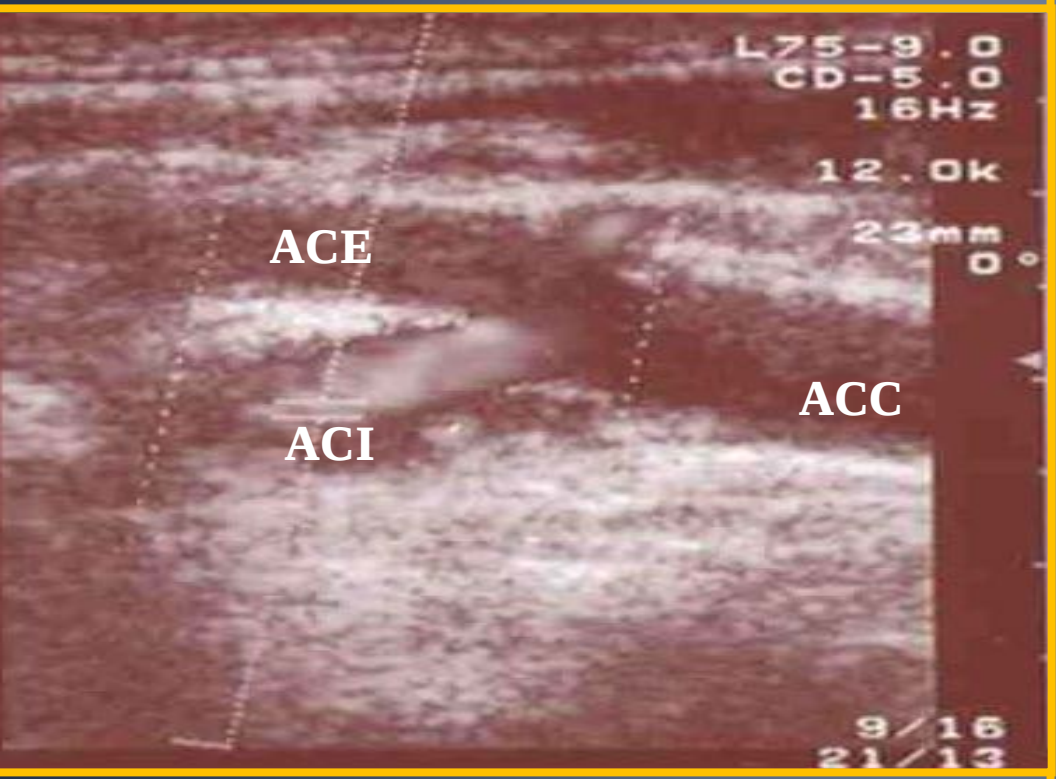


Dzau VJ. Hypertension 2001 37.104752.-alapján

A nitrogénmonoxid (NO) szerepe a keringés lokális szabályozásában

Fischer T: Noxa, Vascular risk factors, Endothelial dxysfunction and consecutive vasculopathy. www.JPSI online.com JPSI 2(1) Jan-febr-, 2013, 6-13.
Mozaffarieh M, Flammer J. Pocket Reference to Ocular Blood Flow and Glaucomatous Optic Neuropathy. 45-79 .Current Medicine Group, 2005.

Pathofiziológia –
szűkületet okozó, lágy morfológiát mutató plakk (↑)
az art.carotis interna (ACI) kezdeti szakaszán



Az instabil, vulnerábilis plakk jellemzői

- *vékony fibrózus sapka*
- *gyulladásos sejtes infiltratum:*
  proteolitikus aktivitás ↑
- *lipid-gazdag struktúra*
- *ruptúrára hajlamos*
- *a legtöbb acut eseményért felelős*

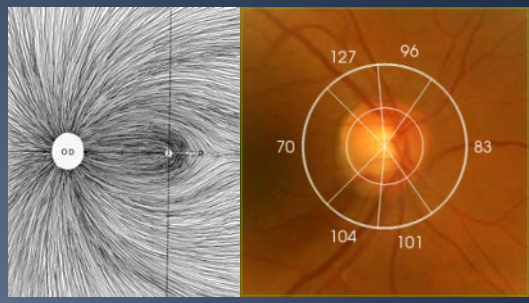
Diagnosztika – látóideg

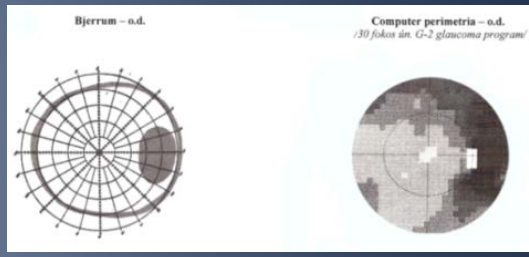
FUNKCIONÁLIS látóideg vizsgálatok:

- **visus (közeli-távoli), CFF, színlátás,**
- **Amsler rács teszt**
- **elektrofiziológia : ERG-VEP**
- **pupillomotoros afferens reflex vizsgálat**

látótér vizsgálatok – topográfia+funkció

- **konfrontális,**
- **Bjerrum ernyő (kampimetria),**
- **projekciós computer perimetria**

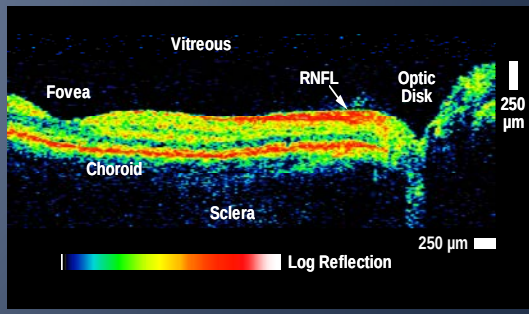




MORFOLÓGIAI - látóideg rostveszteség diagnosztika:

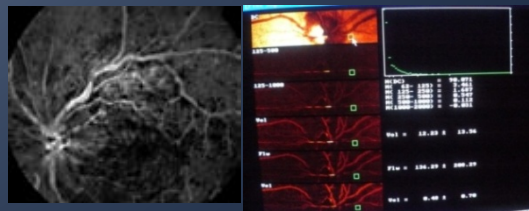
(szemfenék : macula – papillomacularis - papilla régiók)

- **Heidelberg Retina Tomográfia (HRT)**
- **Optikai Coherens Tomográfia (OCT)**
- **Scanning Laser Polarimeter (GDx, ZEISS)**

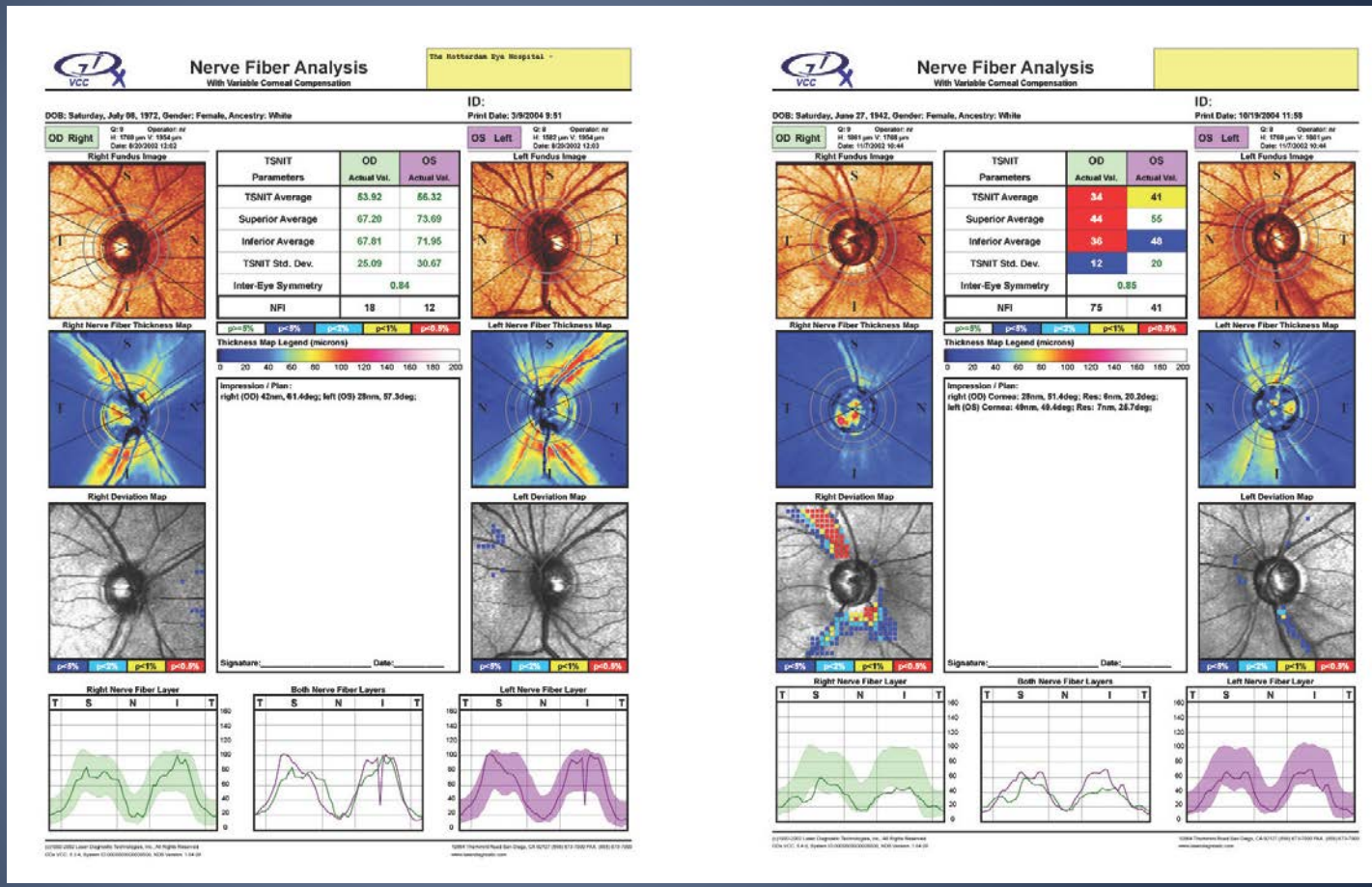


KERINGÉSI vizsgálatok:

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



Diagnosztika – látóideg
Scanning Laser Polarimeter (GDx, ZEISS)



Nerve Fiber Analysis
With Variable Corneal Compensation

The Rotterdam Eye Hospital

ID:

DOB: Saturday, July 08, 1972, Gender: Female, Ancestry: White

Print Date: 3/9/2004 9:51

OD Right | OS Left

TSNIT Parameters	OD Actual Val.	OS Actual Val.
TSNIT Average	53.92	56.32
Superior Average	67.20	73.69
Inferior Average	67.81	71.95
TSNIT Std. Dev.	25.09	30.67
Inter-Eye Symmetry	0.84	
NFI	18	12

Right Fundus Image | Left Fundus Image

Right Nerve Fiber Thickness Map | Left Nerve Fiber Thickness Map

Thickness Map Legend (microns)

Impression / Plan:
right (OD) 42nm, 61.4deg; left (OS) 28nm, 57.3deg;

Signature:_____ Date:_____

Right Deviation Map | Left Deviation Map

Right Nerve Fiber Layer | Both Nerve Fiber Layers | Left Nerve Fiber Layer

Nerve Fiber Analysis
With Variable Corneal Compensation

ID:

DOB: Saturday, June 27, 1942, Gender: Female, Ancestry: White

Print Date: 10/19/2004 11:59

OD Right | OS Left

TSNIT Parameters	OD Actual Val.	OS Actual Val.
TSNIT Average	34	41
Superior Average	44	55
Inferior Average	36	48
TSNIT Std. Dev.	12	20
Inter-Eye Symmetry	0.85	
NFI	75	41

Right Fundus Image | Left Fundus Image

Right Nerve Fiber Thickness Map | Left Nerve Fiber Thickness Map

Thickness Map Legend (microns)

Impression / Plan:
right (OD) Cornea: 28nm, 51.4deg; Res: 6nm, 20.2deg;
left (OS) Cornea: 49nm, 49.4deg; Res: 7nm, 28.7deg;

Signature:_____ Date:_____

Right Deviation Map | Left Deviation Map

Right Nerve Fiber Layer | Both Nerve Fiber Layers | Left Nerve Fiber Layer

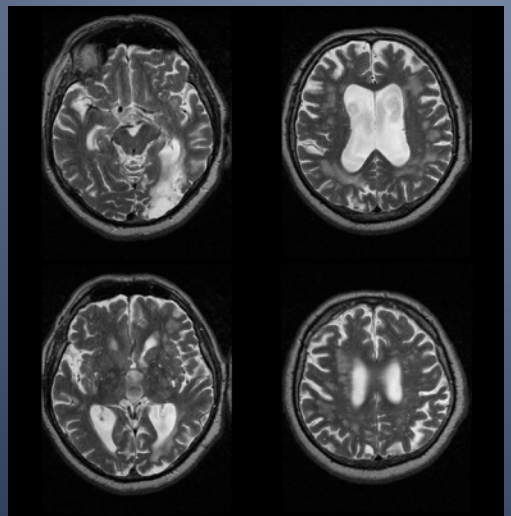
Reus, Nicolaas J.: Assessing Structure and Function in Glaucoma, 2005

Kiegészítő vizsgáló eljárások

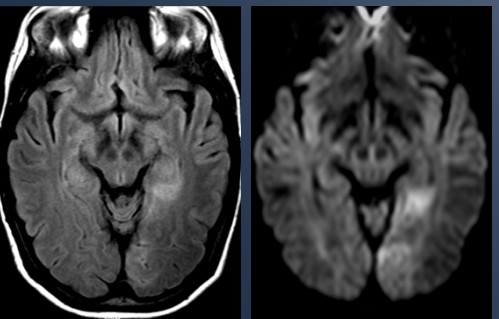
Neuroradiológiai-
Kardiológiai-
Laboratóriumi-
Doppler- vizsgálatok
Neuropsychológia

Szűkület -
lágy plakk - ACI

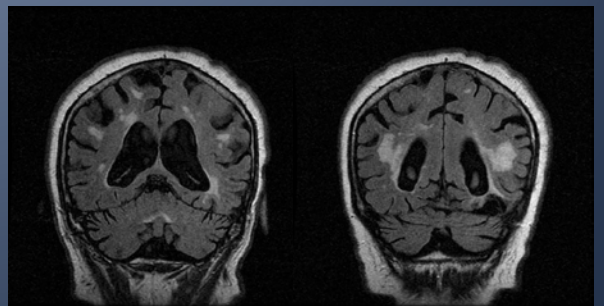
axiális T2



ax-FLAIR **ax-DWI**



coronális FLAIR



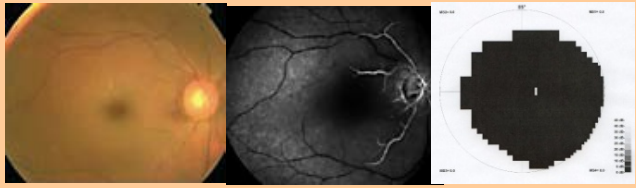
Ocularis stroke - szemtünetek

AMAUROSIS FUGAX, TMB (ocularis TIA)

ARTÉRIÁS KERINGÉSI ZAVAR

(atherothrombosis, mikroembolizáció)

RETINA ág-, tözsembolizácója - *(in)komplett amaurosis*

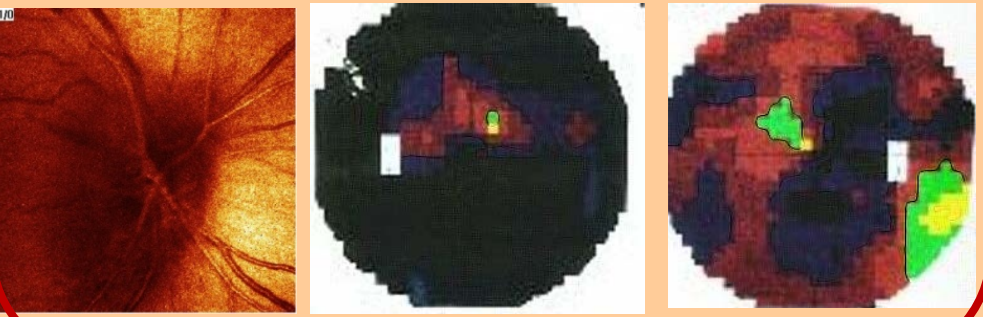


<u>PAPILLA elülső ischaemiás opticopathiája</u>

- NA-AION, A-AION

centralis > perifériás látásvesztés

papilla oedema - decoloratio



VÉNÁS KERINGÉSI ZAVAROK

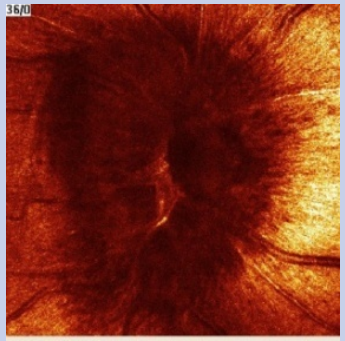
(vasc.encephalopathia, ic. sinus thrombosis)

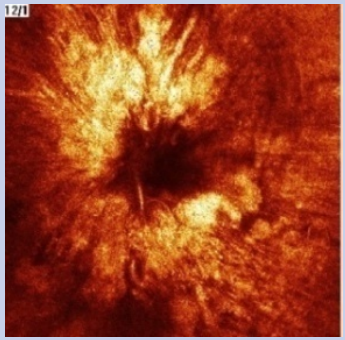
retina thrombosisa

papilla oedema,

retina vérzések,

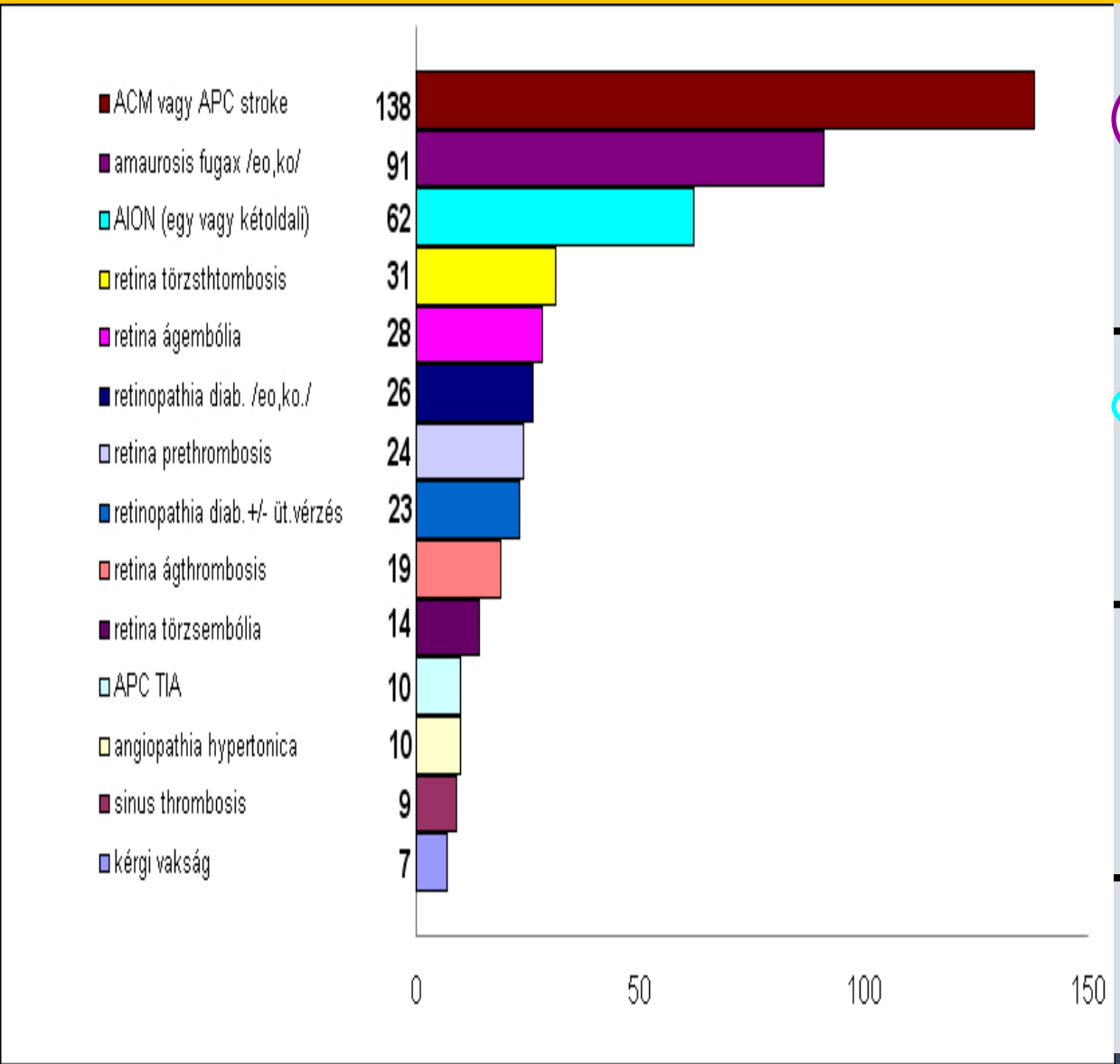
maculopathia





Szemtünet csoportok ocularis stroke

(514 beteg adatai alapján)



Amaurosis fugax –
TMB
egy/kétoldali, izoláltan
91 – 18%

Artériás keringési zavarok
104 - 19,5%

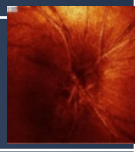
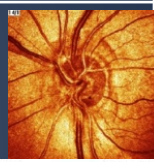
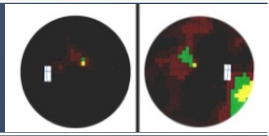
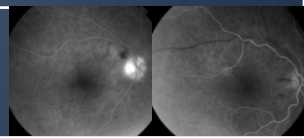
NA-AION 12,0%

- *retina ágembólia 5,0%*
- *törzsembólia 2,5%*

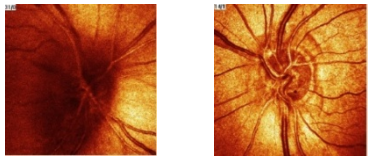
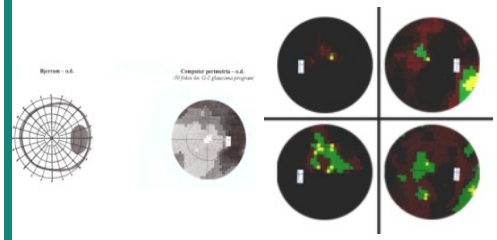
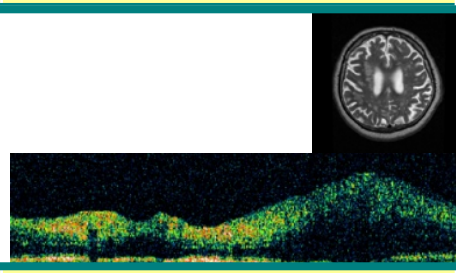
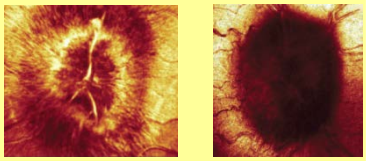
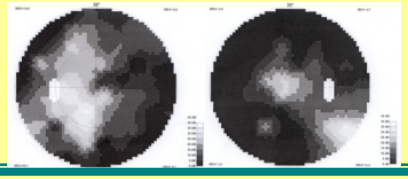
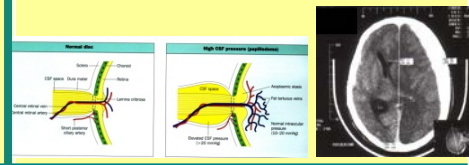
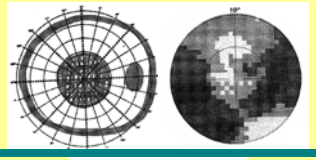
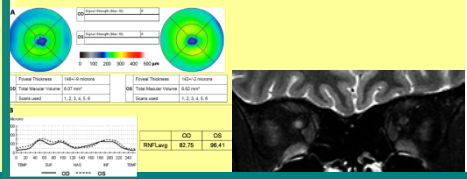
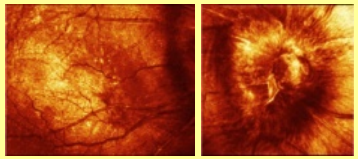
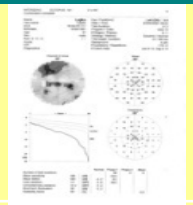
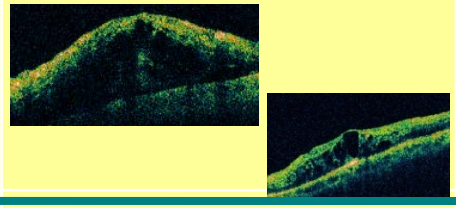
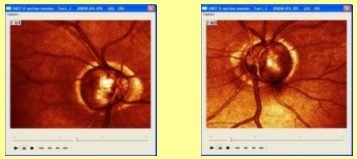
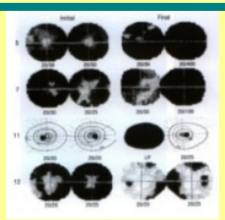
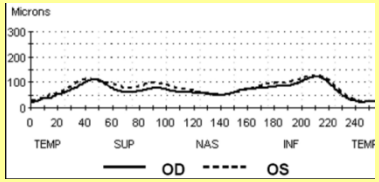
Vénás keringési zavarok
83 – 23%
Törzs thromb. > prethrombosis
- *retina ágthrombosis*
- *sinus thrombosis*

Retrochiasmalis látóideg stroke
- *TIA 138 – 27%*

Anterior Ischemic Optic Neuropathy (AION)

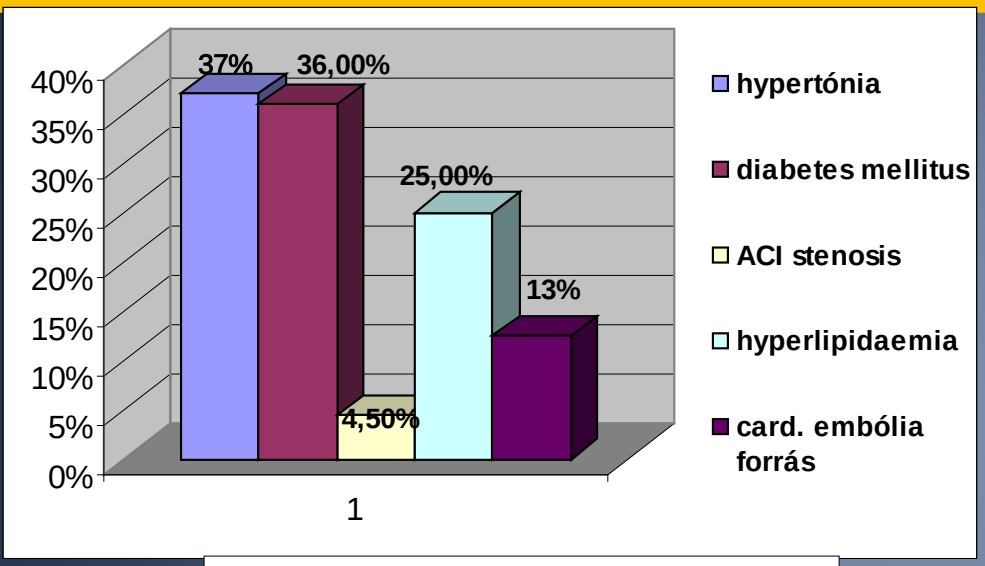
	A-AION <	<NA-AION	
Incidencia	közép/nagy arteriák	kis-vég artériák (SVD)	
Kezdeti tünetek	fejfájás + látásromlás kétoldali	látásromlás - fájdalom nélküli egyoldali	
Szemfenék – AKUT	papilla kép - mérsékelt oedema, csíkolt vérzések		
Szemfenék – KRÓNIKUS	papilla kép - sápadt,nívóban		
Látótér – akut	nagy vakfolt - papilla oedema következtében		
Látótér - krónikus	nasalis alsó quadrantopia - hosszú temporális retinális rostkárosodás		
MR	multiplex lacunaris infarctusok		
FLAG	papilla és peripapillaris festék-telődése KÉSIK	papillán korai festékszivárgás	
Háttér betegség	sziszt. nekrotizáló vasculitis , GCA	hypertónia, atherosclerosis, DM, anaemia, polycythemia	
Kezelés	steroid lökésterápia, immunszupresszió	háttérbetegség szisztémás kezelése	

Differenciál diagnosztika: papilla betegségek

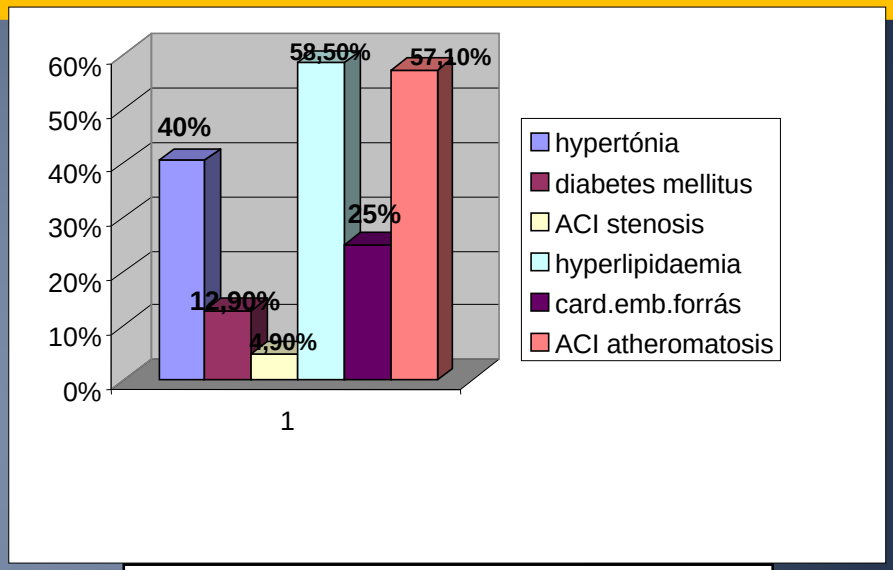
Papilla betegsége	Vizus érték CFF érték	Papilla képe	Látótér	OCT, FLAG, MR
kétoldali NA – AION (pseudoFoster-Kennedy szindr.)	↓			
papilla oedema				
neuritis retrobulbaris	↓			
thrombosis VCR	↓			
kétoldali papilla atrophia	↓			

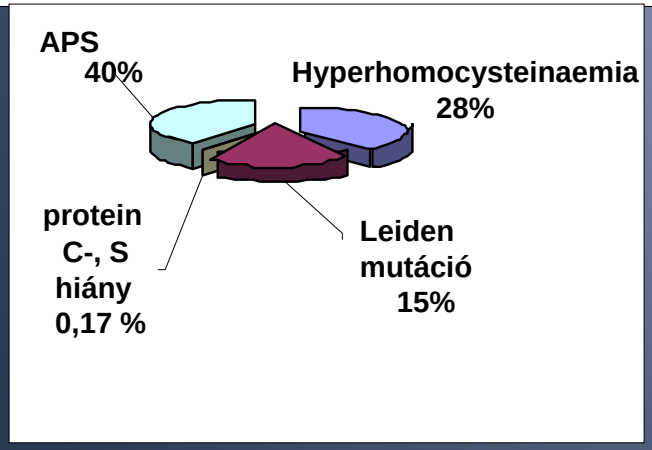
Prediszponáló tényezők

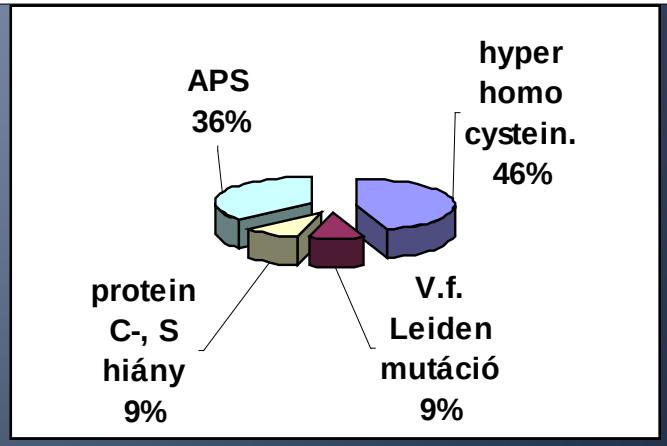
STROKE



OCULARIS STROKE

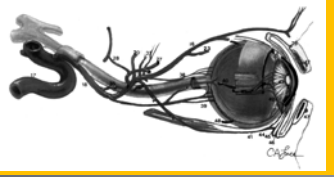






1./Fischer T: Noxa, Vascular risk factors, Endothelial dxysfunction and consecutive vasculopathy. www.JPSI online.com JPSI 2(1) , 2013, 6-13.

2./ KG Heinze: Molecular risk factor for thrombosis & risk factors in venous thrombotic diseases.Clin. Lab. 2000, 46:191.



EPIDEMIOLÓGIA

USA – STROKE

700 000 beteg/270millió lakos
- 25 beteg/10 000 lakos/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 lakos/év-

90%- a ischaemiás stroke
2/3 atherosclerosis

letalitás: 18/10 000 lakos
(50%)

OCULARIS STROKE

- **USA: 20 000 AION, Magyarországon ~640 megbetegedés/év**
- **a vakság egyik leggyakoribb oka (macula degeneráció, glaucoma után)**
- **mindkét szemes – egyszemes érintettség: 73,7% - 26,3%**
- **átlag életkor 57,8% életév (saját betegkör)**

- **MR eltérés – a szemtünetek jelentkezésekor: 54,6%%**

EPIDEMIOLÓGIA - OCULARIS STROKE
(NA-AION)

USA	MAGYARORSZÁG
NA-AION: **3 – 10 beteg/ 100 000 lakos** *(312 millió összlakos-2011.)*	NA-AION: **3 – 10 beteg / 100 000 lakos** *(10 millió összlakosra)* *(extrapolált adatok)*
~ 20 000 beteg/év	**~ 640 beteg/év**
NA-AION a vakság **2. leggyakoribb oka** *(a glaucoma után)*	**NA-AION,a vakság 2.-3. leggyakoribb oka** *(a macula degeneráció és a glaucoma után)*
Rekkuráló NA-AION: *ugyanazon szemen:* ***3 - 5 %*** *társszemen:* ***15 -25%*** *(5 éven belül)*	*egyoldali OS – kétoldali OS* **26,3% – 73,7%** *MR eltérés* **54,6%-ban** *a szemtünetek jelentkezésekor*
átlag életkor **> 55 életév**	***átlag életkor*** **57,8% életév** ***(saját betegkör)***
*Miller: J Neuro-Ophthalmol **2011**; 31: e1-e3* *Current Concepts in the Diagnosis,Pathogenesis, and management of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*	*1./ Nagy Z, Óváry Cs. Epidemiológiai vizsgálatok Az egészségügyi miniszterium irányelve az akut ischaemiás stroke ellátása, 2001* *2./ Óváry Csaba: Epidemológiai vizsgálatok-OPNI Agyérbetegségek Országos Központja, 2001., **2005***

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK
a tromboembóliás megbetegedésekben

- **Antikoaguláns kezelés** (izoláltan, antiaggregációval)
- **Thrombocyta antiaggregációs terápia**
- **Thrombolysis**
- **Kiegészítő kezelések**
  CH-, zsír anyagcsere zavar, antihypertensiv, haemodilutio, neuroprotekció, vasodilatáció

Magyar Stroke Társaság	**MST honlap:** **Stroke guideline, 2008. (európai)** **A cerebrovascularis betegségek protokollja. 2007.**
Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság	**Thromboembóliák megelőzése és kezelése** ***(Magyar Konszenzus Nyilatkozat 2001)*** **MTHT Konszenzus Nyilatkozat 2005.**
American Heart Association Inc.	**Next Steps in Developing Clinical Practice.** **Guidelines for Prevention, 2013 AHA** **(Circulation. published online August 8, 2013.)**
Magyar Kardiológus Társaság	**Európai ajánlás a pitvarfibrilláció kezelésére,** **ESC/EHRA/EACTS, 2010 (prof.dr.Merkely Béla)** **Cardiologia Hungarica 2011; 41 : H1** **Ajánlás © 2011 Locksley Hall Media**
Magyar Arteriosclerosis Társaság	***Összefoglalás - a hyperlipoproteinaemiák kezelési irányelvei (Agyérbetegségek, 2002/3.)***

Akut NA-AION szisztémás kezelésének indikációi - javaslat

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

ANTIKOAGULÁNS kezelés

AION azon eseteiben, ha:

- akut, egyoldali
- lezajlott AION+ismert etiológia
- Pseudo Foster-Kennedy szindroma

AION+

+ card. embólia forrás
(pitvar fibrilláció, AMI,etc.)
+ ACI-, a.vert. dissectio
+ thrombophylia+/-stroke
+ APS syndroma

THROMBOCYTA aggregációt gátló kezelés

Retina (ág-törzs) artéria embólia :

- akut egyoldali+/-ismert etiológia
- akut egyoldali+társszem lezajlott embólia

ACR embólia +ACI atherosclerosis
AION+súlyosfokú ACI stenosis műtétig
Kétoldali-, lezajlott AION
Egyoldali chr. AION+nincs sziszt.eltérés

Antikoaguláns kezelés kontraindikációi

üvegtesti vérzés, neovascularisatio, retinopathia diabetica
nem kooperáló beteg,malignus hypertónia,dementia, koponya trauma veszélye

Akut ocularis stroke terápiás protokoll javaslat

Thrombolysis terápia – jövő?

Antikoaguláns kezelés:

- **LMWH inj.**
- **UF Heparin (ritka-urgens esetekben)** **Cél: APTT > 2x**
  - **dózis: iv.bólusban: 80 IU/tskg (~5 000 IU),**
  - **majd 18 IU/tskg/óra (~1 000 IU/óra)**
  - **vérzési és alvadási idő kontroll**
- **per os acenocoumarin, Marfarin kezeléssel folytatandó - legalább 1 évig**
- **orális Anti-Xa, antiIIa adása (nincs tapasztalatunk)**

thrombophylia vizsgálatok 3. hónap után:

pozitivítás esetén élet hossziglan antikoaguláció javasolt

Agyödema csökkentés: **Mannitol, Glycerin**

Intraocularis nyomás csökkentése: **Furosemid, Acetazolamid tbl.**

Terhesség esetében **terápiás dózisú LMWH inj.**

Dilemmák és kérdőjelek

AETIOPATHOMECHANIZMUS

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

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

IDŐFAKTOR

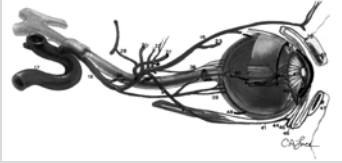
- **progrediáló látásvesztés**
- **ok kiderítése**
- **etiológia specifikus – akut, ex iuvantibus kezelés (antikoaguláns-, thrombolysis..a jövő)**

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.***

mp-percek alatt amaurosis

A TEAM munka jelentősége az OCULARIS STROKE diagnosztikájában és kezelésében



SZEMÉSZ *feladata:*

- *funkcionális állapot mérése*
- *dg - diff dg.*
- *TOVÁBBKÜLDENI a megfelelő stroke ellátási centrumba*
- *kezelés során szoros kontrollok, majd gondozás, követés*

OCULARIS STROKE

STROKOLÓGUS – NEURORADIOLÓGUS *feladata:*

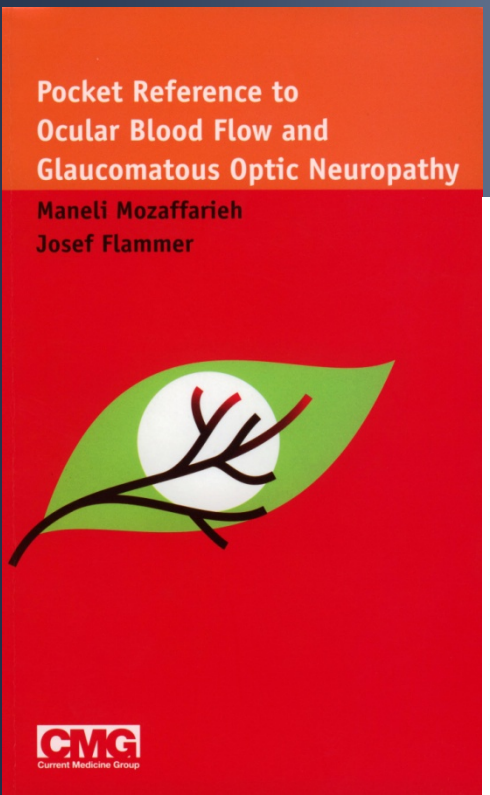
- *osztályos felvétel !?*
- *a cerebrovascularis status*
- *a stroke veszély – ocularis stroke akut kezelése (állapot függvénye)*

KARDIOLÓGUS *feladatai:*

- *a OS-mikroembólia forrás dg. – kezelése*
- *belgyógyászati kiegészítő vizsgálatok*
- *kezelés-gondozás során kooperáció a szemész kollégával*

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.



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