

Radioloogilised uuringud ja isheemilise insuldi kliiniline kulg trombolüüsitud patsientidel

Tiiu Tomberg^{1,2}, Maria Kasesalu³,
Riina Vibo¹, Janika Kõrv¹ –
¹TÜ närvikliinik, ²TÜ Kliinikumi
radioloogiakliinik, ³TÜ arstiteaduskond

Võttesõnad: ajuinfarkt, intravenoosne trombolüüs, radioloogilised uuringud, trombolüüsravi tulemused

Ajuinfarkti ägedas staadiumis kasutatakse intravenoosset trombolüüsi kui tõenduspõhist ravimeetodit. Meie töö eesmärgiks oli analüüsida ägeda ajuinfarktiga haigete käsitlemise ajalisi etappe ravieelses perioodis, hinnata radioloogiliste uuringute tulemusi ja ajuinfarkti kliinilist kulgu TÜ Kliinikumis 2008.–2010. a trombolüüsitud patsientidel. Uuringusse kaasati 69 patsienti, neist 37 naist ja 32 meest vanuses 32–90 a. Selgus, et aeg haigestumisest trombolüüsravi alguseni oli keskmiselt 2 t 26 min. Kiirem ravi algus seostus parema ravitulemusega. Kompuutertomograafilisel perfusiooniuuringul nähtav riskikude päästeti 82%–l juhtudest. Raskem kliiniline kulg oli tihenenud keskmise ajuarteri, ajuturse ja laialdasema infarktikolde korral kompuutertomograafilisel uuringul, samuti keskmise ajuarteri oklusiooni korral angiograafial. Sümp-tomaatiline ajuhemorraagia esines 4 patsiendil, hemorraagiarisk seostus raskema neuroloogilise leiuga enne trombolüüsi. TÜ Kliinikumis teostatud trombolüüsravi oli efektiivne 78%–l juhtudest.

Tartu Ülikooli närvikliinikus 2001–2003 tehtud uurimuse järgi haigestub Tartus igal aastal esmasesse insuldi 223 isikut 100 000 elaniku kohta (1). Enamiku insuldijuhtudest moodustavad ajuinfarkt. Ägeda ajuinfarktiga patsientide käsitlemisel on uue meetodina järjest enam kasutusel intravenoosne trombolüüs rekombinantse koe plasminogeeni aktivaatoriga (rt-PA), millega on patsiente võimalik aidata 4,5 tunni jooksul alates neuroloogilise defitsiidi tekkest. Praegusel ajal on trombolüüs ainuke tõestatud efektiivne ravimeetod ägeda isheemilise infarktiga patsientidel. Kahjuks kasutatakse seda raviviisi aga väga vähe – alla 5% sobivatest trombolüüsikandidaatidest Euroopas saab trombolüütilist ravi (2). Eestis tehti esimene trombolüüs ajuinfarktiga haigel 2003. a TÜ Kliinikumis, sagedamini hakati seda ravimeetodit kasutama alates 2008. aastast, kusjuures ravijuhtude arv on iga aastaga suurenenud.

Kuigi praeguseks on aktsepteeritud trombolüüsi teostamise aeg 4,5 tundi pärast insuldissümptomaatika tekkimist, on rt-PA siiski peaaegu kaks korda tõhusam ravi alustamisel esimese 1,5 tunni jooksul võrreldes ravi hilisema algusega (3). Lühike ajaperiood seab piirangud ja mobiliseerib kiirelt tegutsema, mistõttu kliiniline ja radioloogiline diagnoosimine ning ravi peavad olema hästi korraldatud. Õigete otsuste tegemisel patsientide ravikäsitlemisel on oluline osa esmastel radioloogilistel uuringutel, mille eesmärgiks on ajuparenhüümi kahjustuse tüübi, ulatuse ja lokaliseerimise hindamine ning trombolüüsravi võimalike vastunäi-

dustuste välistamine (4, 5). Eestis kasutatakse insuldikahtlusega patsientide esmaseks radioloogiliseks uurimiseks tavaliselt kompuutertomograafiat (KT). TÜ Kliinikumis tehakse trombolüüsravi kandidaatidel KT-natiivuuringu samas etapis ka aju perfusiooniuuring riskikoe ja kujuneva infarktila täpsemaks hindamiseks ning KT-angiograafia (KTA) pea- ja kaelavere-soonte patoloogia selgitamiseks. Järgnevas analüüsis on võetud kokku radioloogiliste uuringute ja trombolüüsravi tulemused ägeda isheemilise insuldiga patsientidel.

Töö eesmärk oli

- analüüsida ägeda ajuinfarktiga patsientide käsitluse ajalisi etappe ravieelses perioodis Tartu Ülikooli Kliinikumis;

- hinnata tehtud radioloogiliste uuringute tulemusi ning radioloogiliste muutuste seost patsientide kliinilise seisundi ja ravitulemustega.

UURINGU METOODIKA

Uuringusse kaasati kõik ajavahemikul 18.01.2008–12.01.2010 TÜ Kliinikumis intravenooset trombolüütilist ravi saanud ajuinfarkti diagnoosiga järjestikused patsiendid, kokku 69 haiget, neist 37 (54%) naist ja 32 (46%) meest vanuses 32–90 eluaastat. Naiste vanuse mediaan oli 73 eluaastat ja meestel 70 aastat. 9% uuritavatest oli korduva ajuinfarktiga.

Patsientide käsitluse ajalised intervallid, insuldi raskusastme määramine, radioloogiliste uuringute protokoll ja hinnatavad para-

Tabel 1. Uuringu meetodika, uuringute protokoll ja hinnatavad parameetrid

Uuritud parameetrid	Täpsustus
Insuldi raskusaste (NIHSS punktisumma)	haiglasse saabumisel 24 t möödudes 7 päeva möödudes
Subjekttiivne hinnang (palju parem, parem, muutusteta, halvem, palju halvem, surnud, ei ole teada)	24 t möödudes 7 päeva möödudes
Ajalised intervallid	haigestumisest haiglasse jõudmiseni haiglasse jõudmisest radioloogilise uuringuni radioloogilise uuringu algusest radioloogi otsuseni radioloogi otsusest trombolüüsi alguseni
Radioloogilised uuringud	
KT-natiivuuring	enne trombolüüsi 22–36 t pärast trombolüüsi
KT-perfusiooniuuring	enne trombolüüsi
KT-angiograafia kaela ja peaaju veresoontest	enne trombolüüsi
Radioloogilistel uuringutel hinnatud parameetrid	
Hüpodense isheemilise kolde olemasolu	jah/ei
Hüpodense isheemilise kolde suurus	väike – kuni 25% varustusalast möödukas – 25–50% varustusalast laialdane – üle 50% varustusalast
Hüpodense isheemilise kolde lokalisatsioon	suurte arterite varustusala ehk kortikaalsed infarktid basaalganglionite infarktid
Keskmise ajuarteri tihenemine	proksimaalne/distaalne/puudub
Ajuturse olemasolu	I aste – fokaalne ajuturse kuni 1/3 hemisfääri ulatuses II aste – fokaalne ajuturse rohkem kui 1/3 hemisfäärist III aste – laialdane ajuturse aju keskstruktuuride nihkega
Ajuhemorraagia esinemine	sümptomaatiline (NIHSS punktisumma suurenemine vähemalt 4 punkti võrra) asümptomaatiline (kliinilise halvenemiseta)
Perfusiooniuuringu parameetrid	relatiivne aju verevool relatiivne veremaht keskmine vereringe läbimise aeg
KT-angiograafia parameetrid	une- ja ajuarterite ahenemise/oklusiooni olemasolu kollateraalse ajuvereringe olemasolu

meetrid on toodud tabelis 1. Insuldi raskusastme hindamiseks kasutati USA riikliku terviseinstituudi insuldiskaalat (*National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS*). KT-perfusiooniuringu alusel hinnati kolde suuruse erinevust peaju relatiivse verevoolu (*cerebral blood flow, CBF*) ja veremahu (*cerebral blood volume, CBV*) kujutistel, mis kajastab riskikoe ehk *penumbra*-ala ulatust, kusjuures veremahu muutused seostuvad infarkticolde kujunemisega (6, 7). KT-angiograafial selgitati une- ja ajuarterite ahenemise või oklusiooni olemasolu ning kollateraalse ajuvereringe esinemist.

Andmete **statistiline analüüs** tehti andmepaketiga SAS 9.1. Pidevaid normaaljaotusega tunnuseid võrreldi Studenti t-testiga. Kui normaaljaotuse eeldus polnud täidetud, kasutati rühmade keskmiste võrdlemiseks mitteparameetrilist meetodit, Manni-Whitney U-testi. Diskreetsete tunnuste vaheliste seoste kontrollimiseks kasutati hii-ruut-testi või Fischeri täpset testi. Seoseid kirjeldasime šansside suhte ja 95% usaldusvahemikuga. Statistilise olulisuse nivooks valiti $p < 0,05$. Andmete esitamisel kasutati järgmisi parameetreid: keskmised, protsent- ja mediaanväärtused, alumine (ak) ja ülemine kvartiil (ük).

TULEMUSED

TROMBOLÜÜTILISE RAVI HAIGETE KÄSITLUSE AJALISED ETAPID

Uuringust selgus, et aeg neuroloogilise defitsiidi tekkimisest kuni trombolüüsi alguseni varieerus 65 kuni 280 minutini, aja mediaan oli 146 minutit ehk 2 tundi ja 26 minutit (ak 135, ük 185). Aeg sümptomaatika tekkimisest haiglasse jõudmiseni oli 83 minutit (mediaan) ehk 1 tund ja 23 minutit (ak 50, ük 102). Haiglasse saabumise hetkest keskmiselt 19 minutiga (ak 10, ük 25) jõuti KT-uuringule. Aeg, mille jooksul radioloogid andsid uuringu vastuse, oli 16 minutit (ak 5; ük 35). Kui radioloog ja neuroloog pidasid patsienti trombolüütilise ravi jaoks sobivaks, käivitus trombolüüsravi 28 minuti pärast (ak 16; ük 38). Summaarne

aeg haiglasse jõudmise hetkest trombolüütilise ravi alguseni oli 63 minutit (mediaan) (ak 50 ja ük 75) ehk 1 tund ja 3 minutit.

RADIOLOOGILISED UURINGUD

Esmane **KT-natiivuuring** tehti kõigil trombolüütilist ravi saanud patsientidel. Kõik radioloogiliste uuringute protokollis ette nähtud uuringud olid tehtud 18 patsiendil (26%). KT angiograafiline uuring tehti 30 patsiendil (43%) ja perfusiooniuring 27 juhul (39%). Infarkticolle oli esmasel KT-uuringul nähtav vaid 6 patsiendil (9%). Keskmise ajuarteri proksimaalse segmendi tihenemine esines 24-l (35%) ja distaalse osa tihenemine 3 patsiendil (7%). Keskmise ajuarteri tihenemisega patsientidel oli võrreldes ülejäänutega raskem neuroloogiline defitsiit enne trombolüüsi ($p = 0,005$), samuti 24 tunni ja 7 päeva pärast hinnatuna.

Patsientidel, kellel esines keskmise ajuarteri tihenemine, tekkis 14 juhul kortikaalne (58%) ning 7 juhul (33%) basaalganglionite piirkonna infarkt, ülejäänud patsientidel polnud infarkticolle kontrolluuringul nähtav. 24 tunni pärast teostatud KT-kontrolluuringul oli keskmise ajuarteri tihenemine taandunud 19 (79%) patsiendil ning püsis 5 juhul (21%).

KT-perfusiooniuringul visualiseerus hüpoperfusiooniala ehk riskikude 17 juhul 27-st (63%) ja 10 patsiendil (37%) ka infarkticolle. Ülejäänud 10 patsiendil perfusioonihäiret nähtavale ei tulnud. 24 t pärast tehtud KT-uuringul selgus, et 7 juhul perfusioonihäire piirkonnas uuritava kõrgusel ajuinfarkticollet ei kujunenud, 7 juhul ulatus infarkticolle osaliselt *penumbra*-alale ning 3 juhul esines ajuinfarkt ka kogu *penumbra*-alal. Ajuinfarkticolle oli suurem kui koldeline veremahu vähenemine perfusiooniuringul 6 juhul ja niisama suur 4 patsiendil. Samuti ilmnas, et perfusiooniuringuks valitud tasapind ei olnud kujuneva ajuinfarkti projektsioonis 10 patsiendil ning 7 patsiendil kontrolluuringul ajuinfarkti nähtavat kollet ei esinenud. Patsientidel,

kellel perfusiooniuringul ilmnis koldeline veremahu vähenemine, oli neuroloogiline defitsiit 24 tundi pärast trombolüüsi raskem kui ülejäänud patsientidel ($p = 0,04$).

KT-angiograafia kaela magistraalararteritest ja ajuarteritest oli teostatud 30 patsiendil (43%). Sisemise unearteri oluline ahenemine (2/3 valendikust) või oklusioon esines sümptomaatilisel poolel 7-l (23%) ning keskmise ajuarteri ahenemine või oklusioon 11 (37%) patsiendil, kellest kolmandikul oli välja kujunenud ka piaalne kollateraalne vereringe. KT-angiograafial keskmise ajuarteri ahenemise või oklusiooniga patsientidel oli raskem neuroloogiline sümptomaatika nii enne trombolüüsi, 24 tunni järel kui ka 7 päeva möödudes, kui normipärase KTA leiu korral, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. 3 patsiendil esines *a. basilaris*'e oklusioon.

Kontrolluuringul visualiseerus infarktiks 50 patsiendil (77%). Vasaku hemisfääri infarkte oli 31, parempoolseid 18, ülejäänutel infarktiks KT-uuringul ei täheldatud. Uuringusse kaasatud patsientidest 33-l (48%) esines kortikaalne infarkt ning 16-l (23%) basaalganglionite piirkonna infarkt keskmise ajuarteri varustus-alal, 1 patsiendil oli kolle eesmise ajuarteri varustus-alal ja 6 patsiendil vertebrobasilaarsüsteemis; ülejäänud patsientidel ei tulnud infarktiks nähtavale. Ajuturse, mis trombolüüsieelset KT-uuringul esines 7 patsiendil (10%), avaldus kordusuuringul 36 juhul (52%). Ulatuse järgi jaotus ajuturse järgmiselt: I aste esines 43%-l, II aste 35%-l ja III aste 22%-l juhtudest.

KLIINILISED TULEMUSED

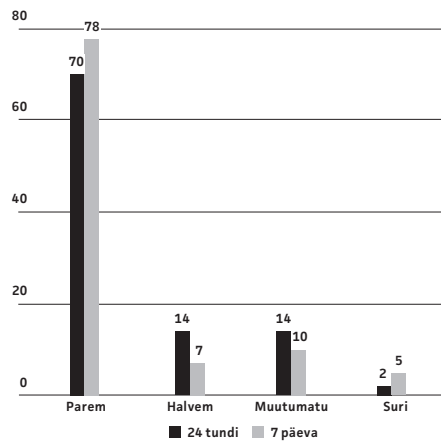
Tabelis 2 on toodud patsientide neuroloogilise leiu dünaamika haiget ravinud arsti hinnangul 24 tundi pärast trombolüüsi ning aeg haigestumisest trombolüütilise ravi alguseni.

Tabelist 2 on näha, et kui aeg ravi alguseni oli lühem, oli patsientide neuroloogiline seisund 24 t pärast trombolüüsi parem. Neuroloogilise leiu dünaamika 24 tunni ja 7

Tabel 2. Patsientide neuroloogilise leiu dünaamika 24 t pärast trombolüüsi ja aeg haigestumisest trombolüüsi alguseni

Neuroloogilise leiu dünaamika 24 t pärast trombolüüsi	Patsientide arv	Aeg haigestumisest trombolüüsi alguseni
Palju parem	22	2 t 22 min
Parem	26	2 t 44 min
Muutusteta	10	2 t 57 min
Halvem	5	3 t 2 min
Palju halvem	5	3 t 10 min
Surnud	1	3 t 10 min

päeva pärast hinnatuna on esitatud joonisel 1. Enamikul patsientidest täheldati neuroloogilise seisundi kiiret paranemist esimese ööpäeva jooksul, hilisem dünaamika oli suhteliselt tagasihoidlik. 3 kuu järgset tervisliku seisundi hindamist ei olnud võimalik teha andmete vähesuse tõttu.



Joonis 1. Patsientide neuroloogilise leiu dünaamika 24 tundi ja 7 päeva pärast trombolüüsi.

Kordusuuringul väljakujunenud infarktiala suurus ja NIHSS punktisumma 24 tundi pärast trombolüüsi on omavahel seotud ($p < 0,0001$). NIHSS punktisumma mediaanväärtus laialdase infarktiala puhul oli 18 (ak 16; ük 20), mööduka infarktiks puhul 11 (ak 6; ük 15.5) ja väikse infarktiks korral 3 (ak 1; ük 4).

Patsientidel, kellel 24 t pärast trombolüüsi tehtud KT-kontrolluuringul leiti

ajuturse tunnused, oli neuroloogiline defitsiit raskem kui ajuturse tunnusteta patsientidel: NIHSS punktisumma vastavalt 11 (ak 6, ük 18) ja 3 (ak 1, ük 5) ($p < 0,0001$).

Kardetavaim trombolüüsi järgne tüsistus – intrakraniaalne hemorraagia – ilmnis pärast trombolüütilist ravi 12 patsiendil (17%), kusjuures sümptomaatiline hemorraagia oli vaid 4 patsiendil (6%), kellest 3 suri. Hemorraagiad olid 6 juhul petehhiaalsed, 5 juhul kuni 30% infarktila suurusest ja ühel juhul üle 30% infarktilast. Kõikidel hemorraagiaga patsientidel oli enne trombolüüsi neuroloogiline defitsiit raskem ja NIHSS punktisumma oluliselt suurem (mediaan 17; ak 14, ük 19) kui patsientidel, kellele trombolüütiline ravi kulges hemorraagiliste tüsistusteta: NIHSS enne trombolüüsi mediaanväärtusega 11; ak 8, ük 14 ($p = 0,0006$). Lisaks kujunes hemorraagiaga patsientidel välja suurem turseala ($p = 0,005$).

Ajuinfarkticolde lokaliseerimise järgi seostusid suurte ajuarterite kortikaalsed infarktid raskema kliinilise leiuga kui subkortikaalsed ehk basaalganglionide infarktid ning juhud, kus järeluuringul infarkticollet ei visualiseerunud ($p < 0,05$).

ARUTELU

Oma uuringuga soovisime hinnata isheemilise insuldi praeguse käsitlemise efektiivsust ning välja tuua aspekte, mis võiksid mõjutada trombolüüsravi kulgu. Määrava tähtsusega trombolüüsravi teostamisel on patsiendi abi saamise kiirus, seega ravielsete etappide optimaalne organiseeritus.

Tahes-tahmata kulub patsientidel haiglasse jõudmiseks aega, selles etapis mängib peamist rolli ühiskonna informeeritus insuldisümptomite äratundmisel ja õigeaegsel abikutsumisel. Haige edasine käekäik sõltub juba kiirabi ja haigla meeskonna oskustest ja koostööst, sest iga kaotatud minut halvendab prognoosi. Eelkõige on see seotud ajus sekundaarsete muutuste (vasogeenne turse, metaboolsed muutused) kiire kujunemisega (8). Uuritaval perioodil kulus sümptomite tekkest haiglasse jõudmiseks kesk-

miselt 1 tund ja 23 minutit, see tähendab, et parim aeg (esimesed 1,5 tundi) trombolüüsi tegemiseks on juba peaaegu möödas. Aeg patsiendi saabumisest haiglasse kuni KT-uuringu vastuseni (35 min) jääb aktsepteeritud vahemikku (alla 45 min) (9). Kuna trombolüüsi alguseni kulub veel aega (28 min), saab trombolüütilise raviga alustada ca 2,5 tundi pärast neuroloogilise defitsiidi teket. Kahtlemata on kogemuste kasvades võimalik neid ajalisi etappe lühendada, et tagada patsientidele parem prognoos.

Praegu on TÜ Kliinikumis valikmeetsodiks ägeda isheemilise infarkti visualiseerimisel KT-natiivuurimise, mille tundlikkus ägeda infarkticolde visualiseerimisel on suhteliselt väike (10), meie andmetel vaid 9%-l patsientidest leiti infarkticolle juba esimesel KT-uuringul. Palju tundlikumat infarkticolde visualiseerimismeetodit – perfusiooniuurimist – kasutati uuritud perioodil harva, mistõttu selle teostamise kogemus oli veel väike. Nimelt oli kõiki-dest perfusiooniuurimistest kolmandik tehtud ebasobivas kihis, mistõttu ei saanud hinnata ka isheemilise kolde olemasolu ega selle suurust. Selle peamiseks põhjusteks võiks pidada võimalust hinnata KT-perfusiooniuurimist ainult 4 järjekohas kihis, seega ca 2 cm ajukoe lõigus, samuti vähest neuroloogilise leiu arvestamist uuringutasapinna planeerimisel. Perfusiooniuurimise adekvaatne teostamine eeldab neuroloogi ja radioloogi head koostööd. Õiges tasapinnas tehtud perfusiooniuurimistest, kus visualiseerus ka oletatav *penumbra*-ala, ei kujunenud infarkticollet välja 7 patsiendil (41%) ning just need patsiendid saidki kõige rohkem kasu trombolüütilisest ravist. Trombolüüsravi võib pidada edukas ka juhtudel, kus infarkticolle KT-kontrolluurimist oli väiksem kui kogu hüpoperfusiooniala enne trombolüüsi. Kirjanduse andmetel ongi perfusiooniuurimist oluliseks eesmärgiks riskikoe olemasolu ja ulatuse hindamine, sest *penumbra*-alal on säilinud ajuvereringe

autoregulatsioon, mis on eduka trombolüüsi eelduseks (4).

Kuigi ajuinfarkti kolle muutub KT-uuringul enamasti nähtavaks alles 12–24 tunni möödudes neuroloogiliste nähtude tekkimisest, võib varasemas etapis näha kujunevale infarktkoldele viitavaid sümptomeid. Esimestel tundidel esile tulev hüpodensne ala kujuneb esmalt piirkonnas, kus aju verevool ja veremaht on kõige väiksemad, järelikult hüpoperfusioon kõige suurem. Seega, enne trombolüüsi tehtud KT-uuringul nähtav hüpodensne ala on tugevaks indikaatoriks, et ka trombolüüsijärgsel KT-uuringul võib see püsida (11). Märkimisväärsel osal kõikidest valimi patsientidest kontrolluuringul infarktikollet ei tuvastatud: see näitab, et uuritud patsientide hulgas oli kerge hüpoperfusiooniga juhte, kus ravi ennetas infarktkolde kujunemise.

KT-uuringul muutub infarktikolde selgesti nähtavaks 22–36 tunni jooksul ja ajuturse saavutab maksimumi 3.–5. infarktijärgsel päeval. Siit tulenevalt oli kontrolluuringul infarktikoldele näha juba 50 patsiendil (70%) ning turšenähud, mis esimesel KT-uuringul visualiseerusid vaid 7 (10%) juhul, olid leitavad 36 (52%) patsiendil. Võrreldes kujunenud infarktiaala suurust ja turšenähtude väljendusastet trombolüüsiravijärgse kliinilise kuluga, leidis kinnitust oodatav seos: mida suurem infarktiaala ja väljendunud turšenähud, seda negatiivsem oli ka patsiendi seisundi dünaamika. Infarktkolde lokaliseerimise järgi selgus kortikalaarse infarktide halvem prognoos ja taastumise kulg kui basaalganglionite infarktide korral. Isheemilise koekahjustuse täpsustamiseks ja ravi paremaks prognoosimiseks on kasutatud KT-natiivuuringul avalduvate muutuste kvantitatiivset hindamist (12, 13).

Lisaks infarktkolde visualiseerimisele on KT-natiivuuringul üheks kujuneva infarkti tunnuseks ka tihenemine keskmise ajuarteri, mis viitab spetsiifiliselt trombist tingitud oklusioonile, olles samas piiratud tundlikkusega sümptom, sest KT-uuringul on nähtav ainult nn punasest trombist

tingitud tihenemine (11). Selle sümptomi olemasolu on seostatud ka raskema kliinilise seisundiga (14), mida kinnitab ka meie uuring: tiheda keskmise ajuarteri segmendi korral oli patsientidel NIHSS punktisumma suurem enne trombolüüsi, 24 tundi ja 7 päeva hiljem. Kuigi tromboseerunud keskmise ajuarteri korral oli patsientide kliiniline seisund raskem, ei esinenud selle sümptomiga patsientidel oluliselt suuremat infarktiaala ega sagedamat hemorraagilist tüsistust kui teistel patsientidel. Radioloogiliselt on see oluline sümptom trombolüüsi kulu hindamiseks, sest sümptomi taandumine viitab efektiivsele trombolüüsile; 79%-l juhtudest polnud see sümptom järeluuringul nähtav. Enamikul tiheda keskmise ajuarteri segmendiga juhtudest kujunes kortikalaalne ajuinfarkt keskmise ajuarteri varustusalal.

KT angiograafilist uuringut tehti TÜ Kliinikumis uuritud ajaperioodil alla 50%-l patsientidest. Kui võrdlesime unearterite ja ajuarterite ahenemise/oklusiooni olemasolu, selgus, et halvema kliinilise kuluga seostus just ajuarterite ahenemine või oklusioon. Prognostilise markerina viitab ka kirjanuduse andmetel intrakraniaalsete suurte arterite oklusioon ägeda isheemilise infarktiga patsientidel neuroloogilise leiu halvemale paranemisele (15). Arterite olulise ahenemise või oklusiooniga patsientidest kolmandikul oli välja kujunenud kollateraalne vereringe, mis viitab aju pikemat aega esinenud perfusioonidefitsiidile enne infarkti tekkimist.

Hemorraagia teke ägeda isheemilise infarkti järel on üheks kardetumaks tüsistuseks, mida esineb 2,2–44%-l patsientidest. Kuna hemorraagia teke seostub halvema kliinilise kuluga, on oluline leida viiteid, mille alusel leida suure hemorraagiariskiga patsiendid enne alteplaasi manustamist (16). Oluliseks viiteks trombolüüsijärgse hemorraagia tekke võimalusele on NIHSS suur punktisumma enne trombolüüsi. On leitud, et patsientidel, kellel oli NIHSS enne trombolüüsi vähemalt 20, esines 11 korda suurem risk intrakraniaalse hemorraagia tekkeks kui patsientidel, kelle NIHSS punk-

tisumma oli 5. Seetõttu on raske ajuinfarkti korral (NIHSS >25) rt-PA manustamine vastunäidustatud (3). Käesolevas uuringus tekkis intrakraniaalne hemorraagia pärast trombolüütilist ravi 17%-l patsientidest, neist pooltel vaid selle kergem, petehhiaalne vorm. Hemorraagia raskemaid vorme, mis põhjustasid neuroloogilise seisundi halvenemist vähemalt 4 punkti võrra NIHSS järgi, esines harva, vaid 6%-l juhtudest. Hemorraagilise tüsistusega patsientidel oli meie uuringus trombolüüsielne NIHSS punktisumma oluliselt suurem kui teistel ning välja kujunes laialdasem turseala. Esineb vastuolulisi arvamusi, kas esimesel KT-natiivuuringul nähtavaid isheemilisi muutusi võib seostada hemorraagia suurenenud tekkeriskiga. Mõned uurijad on leidnud, et KT-natiivuuringul rohkem kui kolmandikku keskmise ajuarteri varustusala haarava isheemilise muutuse puhul on trombolüüsijärgse hemorraagia kujunemine sagedam ja kliiniline kulg halvem. Samas väidavad teised, et isheemiliste muutuste olemasolu KT-natiivuuringul viitab pigem infarkti raskusele, kuid ei ole iseseisvalt seostatav intrakraniaalse hemorraagia sagedama tekkimisega (11).

Kuna esimesel KT-uuringul on infarktila ainult vähestel juhtudel nähtav, tehakse enamik trombolüüsi n-õ pimedalt, infarkticolde täieliku objektiveerimiseta, välistades vaid intrakraniaalse hemorraagia ja teised haigused. Tulevikus võiks suuremates Eesti kliinikutes hakata järjest enam kasutusele võtma ägeda isheemilise ajuinfarkti ja riskikoe paremaks visualiseerimiseks palju tundlikumat meetodit – MRT- (magnetresonantstomograafia) uuringut –, mis praegu pole erakorralises töös piisavalt kättesaadav. Tagab ju patsientide õige valik parema ravitulemuse, hoides ära ka liigse inim- ja majanduskulu ning vähendades tüsistuse esinemist. Uuringus, kus võrreldi intrakraniaalse hemorraagia tekkimist nii patsientidel, kellel tehti trombolüüs kuni 3 ja rohkem kui 3 tundi pärast sümptomaatika tekkimist, jõuti järeldusele, et

MRT-uuringuga trombolüüsiks sobivaks tunnistatud patsientidel esines tunduvalt väiksem hemorraagiarisk (3% vs 9%; $p = 0,013$) ning ka suurem oli märkimisväärselt väiksem (12% vs 21%; $p = 0,021$) kui patsientidel, kellel tehti trombolüüs KT-uuringu järel (15).

Hoolimata võimalike tüsistuste tekke riskist, on trombolüütiline ravi tõhus meetod ägeda isheemilise peajuinfarktiga patsientidele ning seda kinnitab ka meie uuringus neuroloogilise leiu paranemine 78%-l TÜ Kliinikumis ravitud patsientidest.

KOKKUVÕTE

Ägeda ajuinfarktiga patsientide trombolüüsielises käsitluses TÜ Kliinikumis aastatel 2008–2010 oli summaarne ajakulu neuroloogilise sümptomaatika tekkest kuni ravi alguseni 2 t 26 min, millest suurema osa moodustas haiglaeelne etapp. Kiirem trombolüütilise ravi algus seostub parema ravitulemusega. KT-natiivuuring on vähetundlik hüperakuutse infarkticolde ja riskikoe visualiseerimiseks, mistõttu on vajalik teha perfusiooni uuring, mille informatiivsus oleneb adekvaatsest uuringutasapinnast. KT-uuringul nähtav keskmise ajuarteri tihenemine seostub raskema neuroloogilise leiuiga ning taandumine järeluuringul viitab trombolüüsi efektiivsusele. Raskem kliiniline kulg seostub suurema infarkticolde ja väljendunud turseenähtudega kordusuuringul ning keskmise ajuarteri ahenemise või oklusiooniga KT-angiograafial. Sümptomaatilise hemorraagia tekke risk trombolüüsi järel korreleerub patsientide raskema kliinilise seisundiga enne trombolüütilist ravi. TÜ Kliinikumis teostatud trombolüüs-ravi efektiivsusele viitab patsientide seisundi paranemine 78%-l juhtudest.

TÄNUAVALDUS

Täname Pille Kooli abi eest materjali statistilisel analüüsil. Uuring on toetanud MARNR 08075.

tiuu.tomberg@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Vibo R, Kõrv J, Roose M. The Third Stroke Registry in Tartu, Estonia from 2001 to 2003. *Acta Neurol Scand* 2007;116:31–6.
2. Quinn TJ, Dawson J, Lees KR. Acute stroke: we have the treatments and we have the evidence – we need to use them. *Crit Care* 2007;11:124.
3. Miceli G, Marcheselli S, Toi PA. Safety and efficacy of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:197–209.
4. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, et al. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 2006;5:755–68.
5. Sa'de Camargo EC, Koroshetz WJ. Neuroimaging of ischemia and infarction. *NeuroRx* 2005;2:265–76.
6. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:353–61.
7. Wintermark M, Sincic R, Sridhar D, et al. Cerebral perfusion CT: Technique and clinical applications. *J Neuroradiol* 2008;35:253–60.
8. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 2001;124:2–4.
9. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of the guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655–711.
10. Jäger HR. Diagnosis of stroke with advanced CT and MR imaging. *Br Med Bull* 2000;56:318–33.
11. von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95–100.
12. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al for the ASPECTS Study Group. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet* 2000;355:1670–4.
13. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, et al. On behalf of the IMS-1 Investigators. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1612–6.
14. Derez L, Hermier M, Adeleine, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005;76:70–5.
15. Wintermark M, Rowle HA, Lev MH. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MRT Imaging: Pro CT. *Radiology* 2009;251:619–26.
16. Richard IA, Christopher D, d'Esterre, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion. *Radiology* 2009;250:867–77.

SUMMARY

Radiological investigations and clinical course of ischaemic stroke in thrombolysed patients

Key words: ischaemic stroke, intravenous thrombolysis, radiological investigations, outcome of thrombolytic therapy

Intravenous thrombolysis within a limited time window is considered the method of choice for treatment of patients with acute ischaemic stroke. Radiological investigations are necessary to exclude contraindications to thrombolytic therapy and to select patients who would benefit from reperfusion.

AIM. To identify the time intervals from onset of neurological symptoms to start of thrombolytic treatment and to analyse radiological changes and their associations with the clinical course of ischaemic stroke.

METHODS. We studied 69 consecutive patients (37 women and 32 men, age range 32–90 years), who were treated with

intravenous alteplase in Tartu University Hospital during 2008–2010. The protocol of neuroimaging included unenhanced computerised tomography (CT), CT-perfusion and CT-angiography before treatment, and unenhanced CT 24–36 h after thrombolysis. The assessed variables were early findings of cerebral infarction, their extent and localisation, signs of cerebral oedema and intracerebral haemorrhage, as well as presence of salvable tissue and stenosis/occlusion of intra- or extracranial vessels. Severity of the neurological state was estimated according to the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) scoring before treatment, and 24 h and 7 days after treatment.

RESULTS. Total time delay from the onset of neurological symptoms to the beginning of the treatment was 2 hours and 26 minutes, while longer delay involved the prehospital stage. Neurological improvement of the patients was better when time delay was shorter. Hyperattenuating proximal segment of the middle cerebral artery, development of extensive cerebral oedema and infarction, as well as occlusion of the middle cerebral artery were associated with more severe neurological state of the patients. CT-perfusion imaging was performed in 27 patients, penumbra was identified in 17 (63%) and infarction in 10 (37%) cases. In most of these cases the tissue at risk was totally or partly saved. Intracerebral haemorrhage (mostly petechial type) developed after thrombolysis altogether in 12 (17%) patients whose pretreatment neurological state was more severe than that of the others. Symptomatic

intracerebral haemorrhage was noted in 4 patients, 3 of them died.

CONCLUSIONS. Intravenous thrombolytic treatment of patients with acute cerebral infarction in Tartu University Hospital during 2008–2010 was associated with favourable outcome in 78% of the cases. Total time delay from the onset of symptoms to treatment was within the accepted limits. Dens segment of the middle cerebral artery, brain oedema, extensive cortical infarction and occlusion of the middle cerebral artery were associated with unfavourable outcome. At present, CT-perfusion is indicated for estimation of penumbra and the infarct core but the results of the study are operator-dependent and closely related to the correct choice of slices. In the future, usage of MRI will possibly be indicated for assessment of potential thrombolysis patients.

SAMAL TEEMAL EESTIS ARSTIS VAREM ILMUNUD

- Isheemilise insuldiga haige vajab kohest hospitaliseerimist ja ravi alustamist. Eksperdi hinnangud. Eesti Arst 2008;87:968–71.
- Kõrv J, Vibo R, Roose M. Trombolüütiline ravi isheemilise insuldi korral. Eesti Arst 2005;84:497–502.
- Kõrv J, Gross-Paju K, Haldre S jt. Insuldi käsitlus Eestis: hetkeseis ja suundumused. Eesti Arst 2010;89:409–15.