

Akut arteria centralis retinae elzáródás

Az ocularis stroke induló terápiás programja

Gaál Valéria dr.¹ ■ Kölkedi Zsófia dr.¹ ■ Szapáry László dr.²
Csutak Adrienne dr.¹ ■ Szalai Eszter dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

Az agy és a szem vascularis katasztrófái számos esetben egymáshoz társuló vagy egymást előre jelző kórképek. Az arteria centralis retinae occlusio az ér rekanalizációjának hiányában a retina szöveteinek irreverzibilis károsodását okozza. Sem a nemzetközi, sem a hazai stroke-irányelvek nem foglalkoznak az ocularis stroke problémakörével, annak ellenére, hogy az arteria centralis retinae occlusio okozta retinalis ischaemia minden tekintetben megfelel az akut ischaemiás stroke definíciójának. Az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján arteria centralis retinae occlusio esetén az intravénás thrombolysis 4,5 órán belül alkalmazva növeli a szignifikáns mértékű visusjavulás esélyét. Az országban jelenleg 4 centrum (Pécsi Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem, Debreceni Egyetem, Semmelweis Egyetem) tervezi az ocularis stroke kezelésében a thrombolysis bevezetését. A maradandó látásromlás és a szekunder cerebrovasculáris események megelőzése érdekében elengedhetetlen az alapellátásban és a társszakmákban dolgozó kollégákkal való szoros együttműködés.

Orv Hetil. 2021; 162(47): 1871–1875.

Kulcsszavak: arteria centralis retinae, ocularis stroke, thrombolysis

Acute central retinal artery occlusion

Proposed therapeutic approach for ocular stroke

Vascular events of the brain and the eye may occur concomitantly or sequentially. In the absence of recanalization, central retinal artery occlusion causes irreversible damage to the retinal tissues. Even though retinal ischemia secondary to central retinal artery occlusion meets the definition of acute ischemic stroke, neither the international nor the Hungarian stroke guidelines mention ocular stroke. Based on the available literature, intravenous thrombolysis of the central retinal artery within 4.5 hours of occlusion can increase the odds of significant vision improvement. Currently 4 centers (University of Pécs, Debrecen, Szeged, and Semmelweis University) are planning to introduce thrombolysis in the treatment of ocular stroke. To prevent permanent visual loss and secondary cerebrovascular events, timely intervention requires the collaboration between general practitioners and other specialties.

Keywords: central retinal artery, ocular stroke, thrombolysis

Gaál V, Kölkedi Zs, Szapáry L, Csutak A, Szalai E. [Acute central retinal artery occlusion. Proposed therapeutic approach for ocular stroke]. Orv Hetil. 2021; 162(47): 1871–1875.

(Beérkezett: 2021. április 12.; elfogadva: 2021. május 11.)

Rövidítések

CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) komputertomográfia; EKG = elektrokardiográfia; ERG = elektroretinográfia; FLAG = fluoreszcens angiográfia; MR = mágneses rezonancia; OCT = (optical coherence tomography) optikaikohärenca-tomográfia; rt-PA = (recombinant tissue plasminogen activator) rekombináns szöveti plazminogén aktivátor; VEP = (visual evoked potential) vizuális kiváltott válasz

Az ischaemiás stroke – definíció szerint – fokális agyi, gerincvelői vagy ideghártya (retina)-infarktusz által okozott neurológiai diszfunkció [1]. Az agy és a szem vascularis katasztrófái számos esetben egymáshoz társuló vagy egymást előre jelző kórképek. Akut látásromlás a strokeos betegeknek is gyakran fordul elő, mely az esetek mintegy 20%-ában maradandó jellegű [2]. Az arteria (a.)

centralis retinae elzáródása esetén a későbbiekben társuló agyi érelzáródás esélye akár 30% lehet [2].

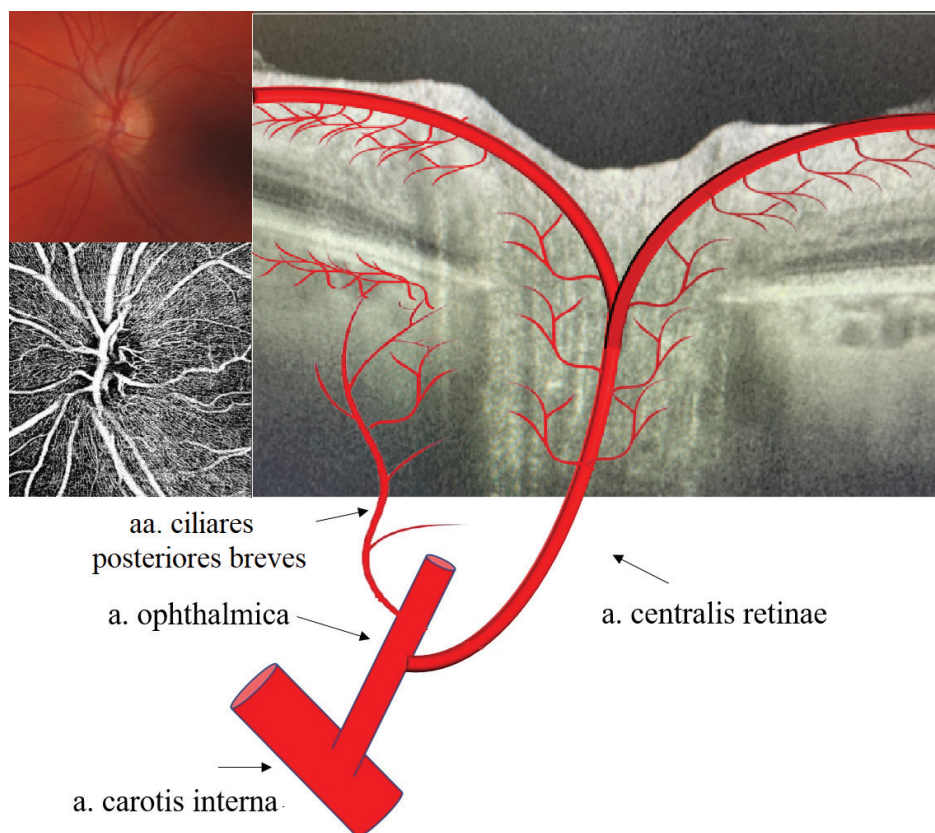
Az a. centralis retinae az a. ophthalmicából ered, az a. ophthalmica pedig az a. carotis interna első ága, ezért a szív microembolusai és a nyaki erek plakkjai gyakori embolusforrások a szemben. Az a. centralis retinae occlusio következtében fellépő retinalis ischaemia a retina szöveteinek diszfunkcióját, majd az ér rekanalizációjának hiányában irreverzibilis károsodását okozza. A kórképet *ocularis stroke*-nak is nevezi a szakirodalom. A klinikai kép spontán javulása ritka, mindössze a betegek 18%-a nyer vissza kismértékű funkcionális látásélességet [2]. Az esetek 50%-ában csak kis, perifériás, szigetszerű látómező marad meg. Az a. centralis retinae törzselzáródás incidenciája 1,5–12/100 000, Európában kb. 80 000 beteg évente [3]. Az incidenciát az életkorral emelkedik, férfiaknál gyakoribb. Hirtelen, fájdalommentes látásromlás, kiterjedt látótérdefektus jellemzi. Rövid ideig tartó ideghártya-ödéma (mely az első 100 percben még nem detektálható), később sápadt, nem exkavált papilla jellemzi a szemfenéki képet.

Anatómiai és fiziológiai háttér

Az érhártya (chorioidea) és az ideghártya keringése bír a legnagyobb perfúzióval szervezetünkben. A retinát ketts keringési rendszer látja el, és metabolikus aktivitása

igen magas. A két keringési rendszer között anasztomózis nincs. A belső retinát az a. centralis retinae, a külső retinát és az érhártyát az a. ophthalmica további ágai (az aa. ciliares posteriores breves) látják el (1. ábra). Az a. ophthalmica gazdag anasztomózishálózattal bír, ezt igazolja, hogy az occlusióját követően végzett fluoreszcens angiográfia (FLAG) az esetek közel 90%-ában residualis keringést mutat ki. A retinát és a látóidegőt tápláló artériák végartériák, anasztomózisok nincsenek. Az a. centralis retinae legvékonyabb részei a lamina cribrosát átlépő, illetve ettől proximálisán, a durát átlépő szakaszon vannak, típusosan e területeken fordul elő a leggyakrabban az embolus elakadása.

A retinalis ganglionsejtek és axonjaik (ezek alkotják a nervus opticust) a központi idegrendszer részei [4]. Az a. centralis retinae elzáródása esetén ezek a sejtek károsodnak először. A retina ischaemiás toleranciájával kapcsolatban pontos humán adatok nem állnak rendelkezésre, állatkísérletekben akár 240 percig terjedő szöveti túlélést lehetett igazolni [5, 6]. Az elektroretinográfiás (ERG-) vizsgálat az akut fázisban negatív típusú, vagyis a csapok, pálcikák működése még nem károsodik, amit az ERG a-hullámának megmaradása jelez. Az a. ophthalmica elzáródáskor a csapok, pálcikák rétege is nagyon gyorsan károsodik, tekintettel a chorioideakeringés érintettségére, az ERG kioltott. A vizuális kiváltott válasz (VEP) mindkét esetben kioltott.



1. ábra

A látóideg és a látóidegfő artériás ellátása. A bal felső képen színes fundusfotó a papilláról, a bal alsó képen ugyanezen látóidegfő optikai koherencia-tomográfia-angiográfiai felvétele. Jobb oldalon a látóideget és a látóidegfőt ellátó artériák sémás ábrája

Az a. centralis retinae elzáródása következtében kialakuló funkciókárosodás mértéke és a várható prognózis a retinalis ischaemia súlyosságához köthető, melynek nemzetközileg is elfogadott besorolása inkomplett, szubtotális és totális csoportokat különít el.

A korábbi szemészeti szakirodalom szerint az a. centralis retinae elzáró vérrögök döntően koleszterol- vagy kalciumembolusok, aminek következtében gyógyszeres vérrögoldásra nem alkalmasak [7]. Az újabb kutatások bizonyították, hogy akár a nyaki erekből, akár a szívből származnak az embolusok, azok döntő részben fibrin tartalmaznak [8], így lysisre alkalmasak.

Etiológia

A legfontosabb rizikófaktorok [9–11]:

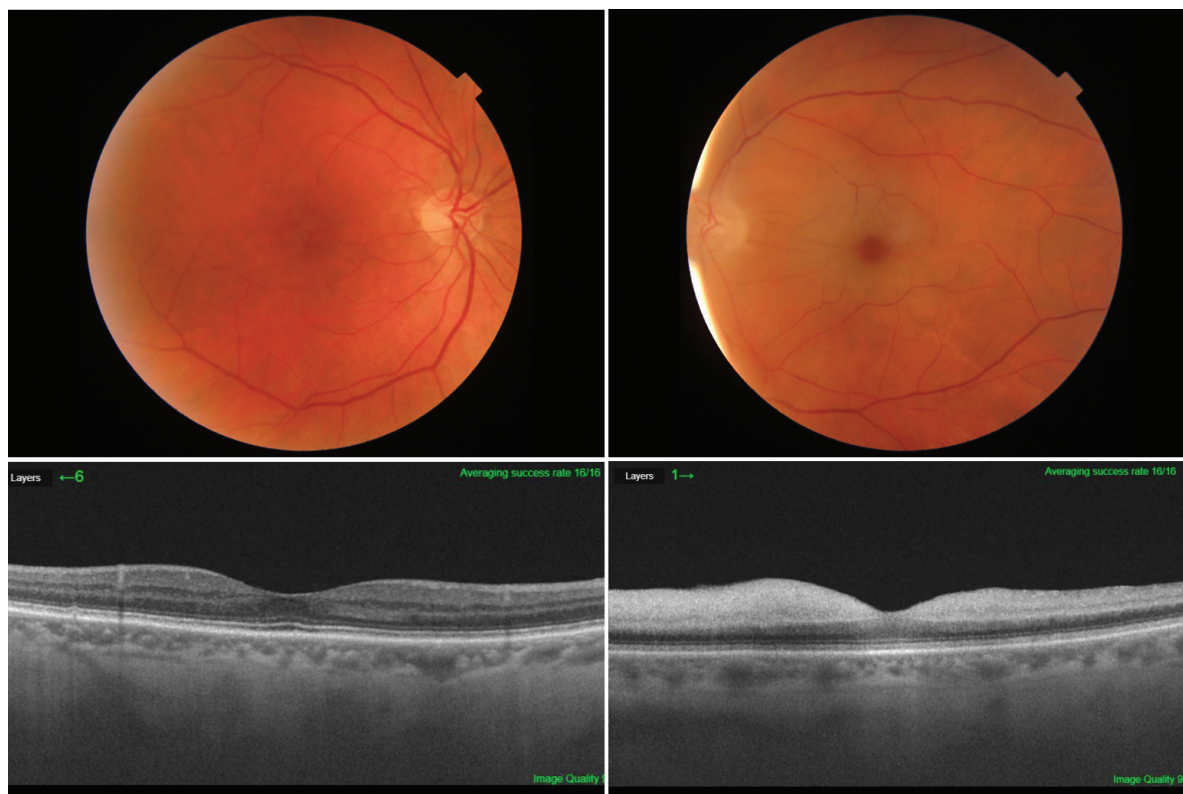
- azonos oldali a. carotis interna atherosclerosis, stenosis (a leggyakoribb kórok);
- kardiológiai betegségek (patent foramen ovale, szívbillentyű-rendellenességek, ritmuszavar: a leggyakrabban pitvarfibrilláció);
- a. carotis interna dissectio (nyaki trauma, Horner-szindróma);
- gyulladásos (a leggyakrabban óriássejtes) arteritis;
- hematológiai, hemostazeológiai betegségek (veleszületett/szerzett);
- septicus embolisatio;
- iatrogén embolisatio (például orvosi diagnosztikus és szépségszervi beavatkozások).

Tünettan, diagnosztika

Az occlusiót gyakran ún. amaurosis fugax, tranzien ischaemiás állapot előzi meg, amely az akut artériás retinalis ischaemia leggyakoribb formája (incidencia: 14/100 000, USA) [9]. Az amaurosis fugax a látórendszer átmeneti keringészavara, amely néhány másodpercig, legfeljebb egy órán át tart. Hirtelen, egyoldali látásvesztés jellemzi, érintheti a látótér egy részét vagy az egész látóteret. A keringési zavar progressziójára utal, ha egyre sűrűbben tér vissza a panasz. A szemészeti vizsgálat többnyire nem talál eltérést, a jellegzetes tünettan alapján viszont a beteget mielőbbi neurológiai és belgyógyászati vizsgálatra szükséges irányítani.

Az esetek másik részében megelőző tünetek nélkül jelentkezik a hirtelen, fájdalomtalan látásvesztés kiterjedt látótérdefektussal. A szemészeti vizsgálat során a látóélesség kézmozgáslátás vagy rosszabb. Ágocclusio esetén az ellátási területtől függően romlik a visus. A relatív afferens pupillaris defektus jellegzetes tünete a törzsoclusiónak. A típusos szemfenéki kép – cseresznyepiros folt az éleslátás helyén (foveában) és a környező belső retina ödémája – kb. 100 perc alatt alakul ki [10] (2. ábra). Törzsoclusio esetén 20%-ban, ágelzáródás esetén 60–70%-ban látható az embolus [3, 9]. A látható embolus hiánya nem zárja ki az emboliás eredetet, az elzáródás gyakran a lamina cribrosa mögött helyezkedik el [10].

Az akut szakban optikaikoherencia-tomográfias (OCT-) vizsgálattal a belső retina megvastagodott, ödé-



2. ábra | Jó vérellátású retina (bal felső) és ép neuroretina optikaikoherencia-tomográfias felvétele a jobb szemről (bal alsó), valamint sápadt retina, cseresznyepiros folt a foveában (jobb felső) és ödémás belső retina ugyanazon betegnél bal szemén (jobb alsó)

más, a külső retina megkímélt. A FLAG megtartott chorioideakeringés mellett az a. centralis retinae ágrendszer telődésének késését vagy hiányát mutatja. OCT-angiográfia során a felszínes és mély kapillárisálózat denzitása csökken.

Kivizsgálási javaslat a másodlagos ischaemiás esemény megelőzése érdekében [9–11]

- 1) Sürgős labor, mely az alábbiakat foglalja magában:
 - vérkép: az anaemia, polycythaemia és thrombocytaszám szempontjából lehet informatív;
 - C-reaktív protein (CRP) és vérszejtsüllyedés: az arteritis temporalis kizárása miatt fontos lehet;
 - vércukorszint, máj-, vesefunkció, ionok;
 - szérum koleszterin-triglicerid szint;
 - 30 év alattiaknál kiegészítő vizsgálat: fibrinogén-meghatározás, antifoszfolipidantitest-titer, trombolasztinidő, szérumprotein és aktivált trombolasztinidő.
- 2) Sürgős EKG és vérnyomásmérés.
- 3) Az anamnézis függvényében képalkotó vizsgálatok (CT, MR és MR-angiográfia) és hemokultúra.
- 4) Egy héten belül: kardiológiai kivizsgálás, echokardiográfia, carotis duplex ultrahang elvégzése szükséges.

Hagyományos és új terápiás lehetőségek

A klinikai gyakorlatban aktuálisan alkalmazott konzervatív kezelés elve, hogy az a. centralis retinae occlusiót okozó embolust valamilyen módon a látást kevésbé befolyásoló perifériás érág irányába mozdítsuk. Ezt célozza az érintett szem masszírozása, valamint az elülső csarnok paracentesisével elérhető hirtelen szemnyomáscsökkenés, melyet csak akut fázisban célszerű alkalmazni [10]. A jelenleg használt gyógyszeres kezelés is a fenti célt szolgálja, és a szemnyomás csökkentésére irányul (szemnyomáscsökkentő cseppek, acetazolamidtabletta, mannitinfúzió) [10]. Vasodilatatót okozó terápiás javaslatokkal szintén találkozunk az irodalomban. Ezen kezelések hatékonysága igen limitált, a szakmai ajánlásokban evidenciájuk gyenge, mindezek ellenére a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazzák őket. Az akut retinalis érelzáródások többsége maradandó, súlyos látáskárosodásokat okoz [10].

Az akut agyi érelzáródásokhoz hasonlóan a kritikus vérellátás miatt igen rövid idő alatt (kb. 240 perc) irreverzibilis szövetkárosodás lép fel [5, 10]. A stroke-kezelés célja a keringési viszonyok mielőbbi normalizálása. Mindez csak az elzárt ér rekanalizációja révén valósítható meg, ami a jelen klinikai gyakorlatban szisztémás thrombolysissal, illetve az intracranialis nagyerek elzáródása esetén katéteres vérrög-eltávolítással biztosítható. Az elmúlt két évtizedben az akut ischaemiás stroke thrombolysiskezelésével kapcsolatban végzett számos randomizált vizsgálatnak, valamint a bővülő klinikai tapasztala-

toknak köszönhetően egyre jobban körvonalazhatók e rekanalizációs kezelés kiterjesztésének lehetőségei és egyben korlátai. A jelen klinikai gyakorlatban a thrombolysis időablaka 4,5 órára bővült, ezáltal jelentősen nőtt azon betegek köre, akiknél a kezelés hatékonyan és megbízhatóan alkalmazhatóvá vált.

Sem a nemzetközi, sem a hazai stroke-irányelvek nem foglalkoznak az ocularis stroke problémakörével, annak ellenére, hogy az a. centralis retinae elzáródás okozta retinalis ischaemia minden tekintetben megfelel az akut ischaemiás stroke definíciójának [1]. A thrombolysissal kapcsolatos ajánlások hiányának egyik magyarázata a kezelés hatékonyságát igazoló, magas esetszámú randomizált klinikai vizsgálatok hiánya. A témával kapcsolatban ez idáig mindössze két kisebb randomizált klinikai vizsgálat történt, melyekben az intraarteriális/intravénás thrombolysis szignifikáns javulást nem eredményezett: az EAGLE-vizsgálat (2010) 20 órás időablakot említ, 47 beteget foglalt magában, és 1 beteg kezelése sem történt 4,5 órán belül [12]; *Chen és mtsai* (2011) 24 órás időablakot határoztak meg, a vizsgálat 8 beteget foglalt magában, és csak 1 beteget kezeltek 4,5 órán belül [13]. A vizsgálatok rendkívül alacsony esetszáma és az agyi érelzáródásokból szerzett tapasztalatok alapján az indokolatlanul kiterjesztett terápiás időablak miatt ezen vizsgálatokból érdemi következtetések nem vonhatók le.

Schrag és mtsai a 2015-ben publikált metaanalízisükben 9 klinikai vizsgálat 147 betegének eredményeit ismertették [2]. E vizsgálatok mindössze 2 esetben alkalmazták a jelen klinikai gyakorlat rutinszerűen használt készítményét, a rekombináns szöveti plazminogén aktivátort (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA, altepláz), 4 vizsgálatban sztreptokinázt, 3-ban pedig urokinázt alkalmaztak. A metaanalízis alapján a jó kimenetel aránya magasabb volt a lysisel kezelt csoportban: 40 beteg esetében alkalmazták a thrombolysist 4,5 órán belül, e betegeknek 50%-ban észleltek funkcionális visusjavulást (32,3% abszolút rizikócsökkenés, „number needed to treat” 4). A 4,5 órán túl kezelt betegek esetében nem volt különbség a kezelt és a spontán lefolyású betegcsoportok kimenetele között. Vérzéses szövődményt 5 esetben tapasztaltak, amely 4 esetben fatálisnak bizonyult. Valamennyi vérzéses szövődmény a korábban alkalmazott, jelenleg már ellenjavallt trombolitikumok esetében (urokináz és sztreptokináz) fordult elő [2]. A fenti metaanalízis óta 3 nagyobb esetszámú vizsgálat eredményei ismertek, mindhárom esetben pozitív kimenetellel [14–16]. Az egyik vizsgálatban 30 beteget kezeltek 273 perces átlagos időablakkal, és 55%-ban igazoltak szignifikáns látásjavulást [14]. Intracerebrális vérzés a fenti vizsgálatokban nagyon ritkán fordult elő; a közölt esetekben a magyarázatot a lysis közvetlenül követő antikoaguláns kezelés, más esetben a beteg amyloidangio-pathiája adhatta [17].

Egy 2017-ben az Egyesült Államok 45 centrumában végzett felmérés szerint a központok mindössze 20%-a rendelkezik a kórkép kezelésével kapcsolatos protokollal,

az esetek 44%-ában az elsődleges ellátást szemész végezte. Intravénás thrombolysist csak az esetek 36%-ában indikáltak [18]. Amennyiben az elsődleges ellátók között vascularis neurológus is szerepelt, szignifikánsan több thrombolysis történt [18].

Jelenleg 3 randomizált klinikai vizsgálat folyik (REVISION, THEIA, TenCRAOS), melyek keretében értékelik az intravénás thrombolysis hatását a centralis retinae elzáródás esetén, a bevásztási időablak mind-egyikben 4,5 óra. Két vizsgálatban alteplázzal, a harmadikban tenecteplázzal történik a vérrög oldása.

Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján a centralis retinae elzáródás esetén az intravénás thrombolysis 4,5 órán belül alkalmazva növeli a szignifikáns mértékű visusjavulás esélyét, a kezelés vérzéses szövödményének rizikója alacsony. A thrombolysiskezeléssel elérhető rekanalizáció esélye kisebb lumenű erek esetében magasabb. Az a. centralis retinae átmérője (kb. 160 µm) ideális az rt-PA szempontjából. Amaurosis fugax esetén a spontán javulás az embolus FLAG által kimutatható microembolusokká történő spontán fragmentálódásával magyarázható. Az rt-PA ezt a folyamatot elősegítheti. Az eret elzáró vérrögök vagy teljes egészében, vagy legalább részben fibrint tartalmaznak, ami a fibrinolitikus hatás szempontjából elsődleges.

A jövő irányvonala, hogy az ocularis stroke hatékony kezelését egy arra dedikált, az előírt protokollt alkalmazó „team” biztosíthatja, melynek tagjai szemészeti, sürgősségi és neurológiai (vascularis neurológia) képesítéssel rendelkeznek. Az országban jelenleg 4 centrum (Pécsi Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem, Debreceni Egyetem, Semmelweis Egyetem) tervezi az ocularis stroke kezelésében a thrombolysis bevezetését. Minden központban a neurológiai és a szemészeti klinikák kooperálása (ellátóhely függvényében a sürgősségi betegellátó tanszék bevonásával) biztosítja a lysis megvalósulását. A szűk időablak miatt az első ellátónak jelentős szerepe van a beteg mielőbbi, megfelelő centrumba történő irányításában. A maradandó látásromlás és a szekunder cerebrovascularis események megelőzése érdekében elengedhetetlen az alapellátásban és a társszakmákban dolgozó kollégákkal való szoros együttműködés.

Anyagi támogatás: A szerzők nem részesültek anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: G. V., K. Zs., Sz. L., Cs. A., Sz. E.: Irodalomgyűjtés. G. V., K. Zs., Sz. L., Sz. E.: A kézirat megszövegezése és javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064–2089.
- [2] Schrag M, Youn T, Schindler J, et al. Intravenous fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion: a patient-level meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2015; 72: 1148–1154.
- [3] Leavitt JA, Larson TA, Hodge DO, et al. The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152: 820–823.e2.
- [4] Monro TK. Optic nerve as part of the central nervous system. *J Anat Physiol.* 1895; 30(Pt 1): 45–48.
- [5] Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A, et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res.* 2004; 78: 723–736.
- [6] Tobalem S, Schutz JS, Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion – rethinking retinal survival time. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18: 101.
- [7] Arruga J, Sanders MD. Ophthalmologic findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology* 1982; 89: 1336–1347.
- [8] Cho KH, Ahn SJ, Cho JH, et al. The characteristics of retinal emboli and its association with vascular reperfusion in retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 4589–4598.
- [9] Varma D, Cugati S, Lee A, et al. A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management. *Eye (Lond).* 2013; 27: 688–697.
- [10] Mac Grory B, Schrag M, Bioussé V, et al. Management of central retinal artery occlusion: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2021; 52: e282–e294. [Erratum: *Stroke* 2021; 52: e309.]
- [11] Mehta N, Marco RD, Goldhardt R, et al. Central retinal artery occlusion: acute management and treatment. *Curr Ophthalmol Rep.* 2017; 5: 149–159.
- [12] Schumacher M, Schmidt D, Jurkles B, et al. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 2010; 117: 1367–1375.e1.
- [13] Chen CS, Lee AW, Campbell B, et al. Efficacy of intravenous tissue-type plasminogen activator in central retinal artery occlusion: report from a randomized, controlled trial. *Stroke* 2011; 42: 2229–2234.
- [14] Préterre C, Godeneche G, Vandamme X, et al. Management of acute central retinal artery occlusion: intravenous thrombolysis is feasible and safe. *Int J Stroke* 2017; 12: 720–723.
- [15] Nedelmann M, Graef M, Weinand F, et al. Retrobulbar spot sign predicts thrombolytic treatment effects and etiology in central retinal artery occlusion. *Stroke* 2015; 46: 2322–2324.
- [16] Schultheiss M, Härtig F, Spitzer MS, et al. Intravenous thrombolysis in acute central retinal artery occlusion – a prospective interventional case series. *PLoS ONE* 2018; 13: e0198114.
- [17] Mac Grory B, Nackenoff A, Poli S, et al. Intravenous fibrinolysis for central retinal artery occlusion: a cohort study and updated patient-level meta-analysis. *Stroke* 2020; 51: 2018–2025.
- [18] Youn TS, Lavin P, Patrylo M, et al. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol.* 2018; 265: 330–335. [Epub 2017 Dec 13]

Gaál Valéria dr.,
Pécs, Akác u. 1., 7632
e-mail: gaal.valeria@pte.hu