Reiss, C.S., Ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2016, 149-174.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphocytic choriomeningitis virus infection in organ transplant recipients-Massachusetts, Rhode Island, 2005. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2005, 54, 537-539.
7. Dobec, M., Dzelalija, B., Punda-Polic, V., Zoric, I. High prevalence of antibodies to lymphocytic choriomeningitis virus in a murine typhus endemic region in Croatia. J. Med. Virol. 2006, 78, 1643-1647.
8. Fevola, C., Kuivanen, S., Smura, T., Vaheri, A., Kallio-Kokko, H., Hauffe, H.C., Vapalahti, O., Jääskeläinen, A.J. Seroprevalence of lymphocytic choriomeningitis virus and Ljungan virus in Finnish patients with suspected neurological infections. J. Med. Virol. 2018, 90, 429-435.
9. Folk, S., Steinbecker, S., Windmeyer, J., Macneil, A., Campbell, S., Rollin, P.E. Lymphocytic choriomeningitis with severe manifestations, Missouri, USA. Emerg. Infect. Dis. 2011, 17, 1973-1974.
10. Gregg, M.B. Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States of America. Bull. World Health Org. 1975, 52, 549-553.
11. Herring, S., Oda, J.M., Wagoner, J., Kirchmeier, D., O'Connor, A., Nelson, E.A., Huang, Q., Liang, Y., DeWald, L.E., Johansen, L.M., Glass, P. J., Olinger G.G., Ianevski, A., Aittokallio, T., Paine M.F., Fink, S.Z., White, J. M., Polyak, S. J. Inhibition of arenaviruses by combinations of orally available approved drugs. Antimicrob. Agents Chemother. 2021, 65.
12. Jahrling, P.B., Peters, C.J. Lymphocytic choriomeningitis virus: a neglected pathogen of man. Arch Pathol Lab Med, 1992, 116, 486-488.
13. Lapošová, K., Pastoreková, S., Tomášková, J. Lymphocytic choriomeningitis virus: Invisible but not innocent. Acta Virol. 2013, 57, 160-170.
14. MacNeil, A., Ströher, U., Farnon, E., Campbell, S., Cannon, D., Paddock, C.D., Drew, C.P., Kuehnert, M., Knust, B., Gruenenfelder, R., Rollin, P. E., Nichol S. and the LCMV transplant investigation team. Solid organ transplant-associated lymphocytic choriomeningitis, United States, 2011. Emerg. Infect. Dis. 2012, 18, 1256-1262.
15. Meyer, H.M., Johnson, R.T., Crawford, I.P., Dascomb, H.E., Rogers, N.G. Central nervous system syndromes of „viral" etiology. A study of 713 cases. Am. J. Med. 1960, 29, 334-347.
16. Reiserova, L., Kaluzova, M., Kaluz, S., Willis, A.C., Zavada, J., Zavodsk, E., Zavadova, Z., Ciampor, F., Pastorek, J., Pastorekova, S. Identification of MaTu-MX agent as a new strain of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and serological indication of horizontal spread of LCMV in human population. Virology 1999, 257, 73-83.
17. Rollin, P.E., Nichol, S.T., Zaki, S., Ksiazek, T.G. Arenaviruses and Filoviruses. Manual of Clinical Microbiology, 11th ed.; Jorgensen, J.H., Phaller, M.A., Carroll, K.C., Landry, M.L., Funke, G., Richter, S.S., Warnock, D.W., Eds, ASM Press, Washington, DC, USA, 2015, 1669-1686.
18. Rousseau, M.C., Saron, M. F., Brouqui, P., Bourgeade, A. Lymphocytic choriomeningitis virus in southern France: four case reports and a review of the literature. Eur J Epidemiol, 1997, 10, 13, 7, 817-823.
19. Souders, H. T., Byler, D., Marapudi, N., Patel, R., McSherry, G. Protracted symptoms in lymphocytic choriomeningitis: a case report. J Child Neurol, 2015, 30, 5, 644-647.
20. Tian, D., Liu, Y., Liang, C., Xin, L., Xie, X., Zhang, D., Wan, M., Li, H., Fu, X., Liu, H., Cao, W. An update review of emerging small-molecule therapeutic options for COVID-19. Biomed. Pharmacother. 2021, 137, 111313.
21. Traub, E. A filterable virus recovered from white mice. Science 1935, 81, 298-299.
22. Vilibic-Cavlek, T., Savic, V., Ferenc, T., Mrzljak, A., Barbic, L., Bogdanic, M., Stevanovic V., Tabain, I., Ferencak, I., Zidovec-Lepej, S. Lymphocytic Choriomeningitis – Emerging Trends of a Neglected Virus: A Narrative Review. Trop Med Infect Dis, 2021, 5, 25.
23. Wilson, M.R., Peters, C.J. Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. In Handbook of Clinical Neurology, 3rd ed.; Tselis, A.C., Booss, J., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2014, Volume 123, 671-681.
24. Wright, R., Johnson, D., Neumann, M., Ksiazek, T.G., Rollin, P., Keech, R.V., Bonthius, D.J., Hitchon, P., Grose, C.F., Bell,W.E., Bale, J.F. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: A disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997, 100, e9.

Адрес за кореспонденция:
Д-р С. Желязкова
УМБАЛ „Александровска" Клиника по неврология,
бул. „Георги Софийски" 1, София 1431
e-mail: doc_sashka@abv.bg

Address for correspondence:
Dr. Sashka Zhelyazkova
UMHAT Alexandrovska, Clinic of neurology,
1 Georgi Sofiiski bul., Sofia 141
e-mail: doc_sashka@abv.bg

КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФСКАТА ПЕРФУЗИЯ КАТО МЕТОД ЗА СЕЛЕКЦИЯ НА ПОТЕНЦИАЛНИ КАНДИДАТИ ЗА ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Е. Халил[1], Б. Атанасова[1], М. Христова[1], К. Чомпалов[1], Н. Трайкова[2], Н. Атанасова[2], Е. Джамбазова[3], П. Атанасова[1]

[1] Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД – Пловдив
[2] Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД – Пловдив
[3] Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

COMPUTED TOMOGRAPHY PERFUSION AS A METHOD FOR SELECTION OF POTENTIAL CANDIDATES FOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – PRESENTATION OF CLINICAL CASES

E. Halil[1], B. Atanassova[1], M. Hristova[1], K. Chompalov[1], N. Traikova[2], N. Atanassova[2], E. Dzhambazova[3], P. Atanassova[1]

[1] Clinic of Neurology, UMHAT „Sv. Georgi" – Plovdiv
[2] Department of Diagnostic Imaging, UMHAT „Sv. Georgi" – Plovdiv
[3] Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

ABSTRACT

Computed tomography perfusion (CTP) is an accesible and informative neuroimaging technique, which allows to expand the range of patients with acute ischemic stroke, who are eligible for intravenous thrombolysis (IVT). Rapid and precise identifiaction of the penumbra is of key significance for further therapeutic approach.

We present three clinical cases, illustrating various aspects of everyday clinical practice, in which performing intravenous throm-

bolysis without perfusion imaging of brain parenchyma would not be possible.

KEY WORDS: CT-perfusion, intravenous thrombolysis, ischemic stroke, neuroimaging.

РЕЗЮМЕ

Компютър-томографската пепфузия (КТП) на мозъчния паренхим е достъпен и информативен невроизобразяващ метод, който позволява да се разшири обхвата на пациенти – индицирани за провеждане на интравенозна тромболиза (ИВТ) при остър исхемичен инсулт. Бързата и прецизна идентификация с КТП на пенумбрата е от ключово значение за по-нататъшното терапевтично поведение.

Представяме три клинични случая на пациенти с остър исхемичен инсулт, представящи различни аспекти от нашата рутинна практика, при които би било невъзможно провеждането на успешна тромболитична терапия без перфузионно изследване на мозъчния паренхим.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: интравенозна тромболиза, исхемичен инсулт, КТ-перфузия, невроизобразяване.

ВЪВЕДЕНИЕ

Острият исхемичен инсулт е една от водещите причини за инвалидност и смъртност в световен мащаб. Той е клинична манифестация на нарушения мозъчен кръвоток, а морфологичният му субстрат може да бъде обективизиран с методи на съвременното невроизобразяване.

Липсата на енергийни запаси е причина мозъчната тъкан да е изключително чувствителна към исхемия. Нервните клетки са способни да поддържат своя виталитет в условия на липсващ кръвоток за около 5 минути (4). Много често при остър исхемичен инсулт кръвотокът не е напълно прекъснат и се наблюдават зони от паренхима с хипоперфузия, чиято жизнеспособност може да бъде възвърната чрез своевременно приложение на реперфузионни методи.

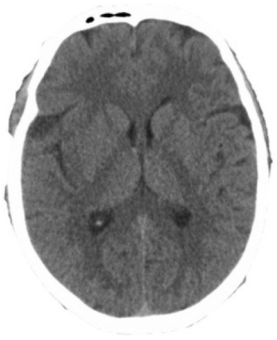
При остър исхемичен инсулт в засегнатия мозъчен паренхим се наблюдава централна зона на невъзвратимо некротизирала тъкан (инфарктно ядро), заобиколена от периферна зона, наречена пенумбра (от латински: paene – почти, - umbra – сянка), която е потенциално реверзибилна. В тази зона са запазени елементите на паренхима, мезенхимната и глиалната строма (9).

Най-бързият, точен и неинвазивен метод за идентификация на тази спасяема исхемична тъкан е провеждането на компютъртомографска перфузия (КТП) (5). Визуализирането ѝ в острия период на инцидента е от решаващо значение за селектиране на пациенти, които биха имали полза от реперфузионни терапии.

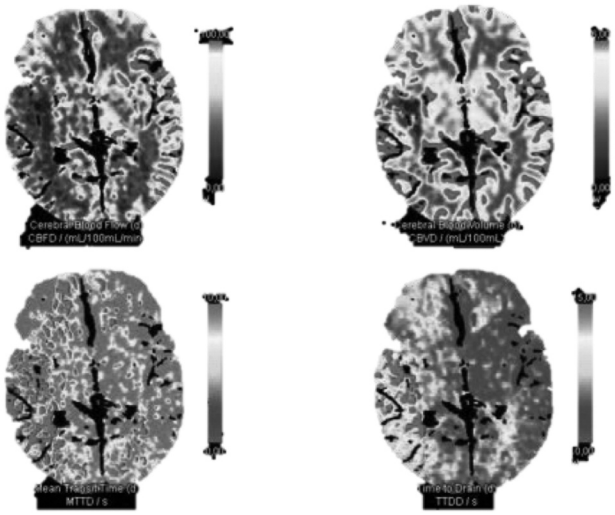
Клиничен случай №1 – инсулт с неизвестно начало

Пациентът е на 49 год. и е приет по спешност с неврологична симптоматика с неизвестна давност – видян е от близките в добро здраве 10 часа преди прегледа от лекар. При постъпването му в спешното отделение на УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД – Пловдив се установява мускулна слабост в леви крайници и затруднен говор. Тежката дизартрия и изразената общомозъчна симптоматика (количествени нарушения на съзнанието до дълбока сомнолентност) не позволяват адекватен вербален контакт. Соматичният статус е без отклонения, а от придружаващите заболявания се регистрира единствено нелекувана артериална хипертензия.

Неврологичният преглед установи синдром на увреда в басейна на дясна средна мозъчна артерия, включващ централна лезия на VII КН вляво, тежко изразена дизартрия, отслабени сухожилни рефлекси вляво, положителен рефлекс на Бабински вляво, левостранна тежка хемипареза – II степен съгласно скалата на Medical Research Council (MRC) за мускулна сила, както и левостранна туловищна и лицева хемихипестезия. Пациентът бе оценен по *The National Institutes of Health Stroke Scale*



Фиг. 1.1 Нативна КТ преди ИВТ



Фиг. 1.2 КТП преди ИВТ



Фиг. 1.3 Контролна нативна КТ 24 часа след ИВТ

(NIHSS) – 11 т., както и по Modified Rankin Scale (mRS) – 5 т.

Проведената нативна КТ на главен мозък изобрази малка исхемична зона в М2-сегмент на дясна средна мозъчна артерия ***(Фиг. 1.1)***, а от перфузионното изследване се установи обширна пенумбра (21,75 см^3), 6 пъти по-голяма от инфарктното ядро (4,38 см^3) вдясно темпоропариетално. Разликата между двата обема бе ~17 см^3 ***(Фиг. 1.2)***.

На базата на тези данни и задължителните лабораторни показатели се проведе интравенозна тромболиза. При контролната нативна КТ след 24 часа, се визуализира дискретно авансиране по площ на първоначалната исхемична лезия и липсваща трансформация на пенумбрата в инфарктна зона ***(Фиг. 1.3)***. Пациентът се дехоспитализира с подобрен до латентна хемипареза двигателен дефицит, оценка по NIHSS – 2 т., а по mRS – 2 т.

Клиничен случай №2 – интравенозна тромболиза извън терапевтичен прозорец

Касае се за 61-годишна жена с клинични данни за остър ис-

хемичен инсулт, постъпила извън терапевтичния прозорец за провеждане на интравенозна тромболиза. Пациентката е с оплаквания от слабост в леви крайници, главоболие и повръщане, настъпили около 7 часа преди пристигането ѝ в спешно отделение. Страда от артериална хипертензия и захарен диабет – тип 2. Месец по-рано е преболедувала COVID-19 инфекция.

От соматичния статус се регистрира повишено артериално налягане, а неврологичният преглед установи синдром на увреда в басейна на дясна средна мозъчна артерия – централна лезия на VII КН вляво, лека дизартрия, СР: Л<Д, Бабински /+/ вляво, левостранна умерена хемипареза – 3-та степен по скалата на MRC. Оценка по NIHSS – 7 т., а по mRS – 4 т.

От проведената нативна КТ на главен мозък не се установиха патологични находки ***(Фиг. 2.1)***. При последвалата КТ перфузия се визуализира обширна зона на пенумбра темпороокципитално вдясно (12,17 см^3) с малко по обем инфарктно ядро (1,21 см^3). Пенумбрата бе 10 пъти по-голяма от инфарктното ядро, а разликата между двете зони, изчислена в см^3, бе ~11 см^3 ***(Фиг. 2.2)***. Нативното рескениране на 24-тия час след тромболитичната терапия не регистрира динамика в КТ образа ***(Фиг. 2.3)***, а неврологичният статус бе значително подобрен. Пациентката се дехоспитализира с десностранна латентна хемипареза и оценки по NIHSS и mRS съответно 2 т. и 1 т.

Клиничен случай №3 – инсулт при събуждане

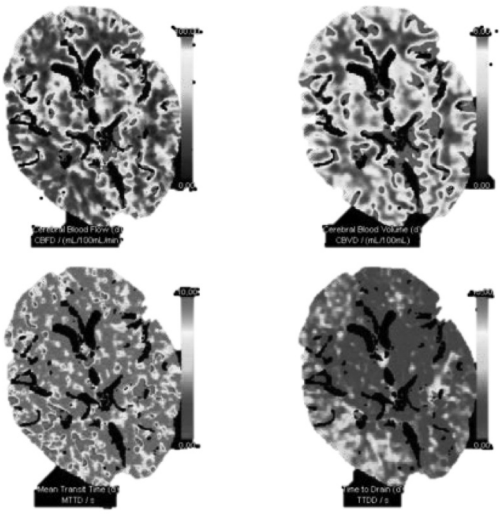
Касае се за 81-годишен мъж с т. нар. „инсулт при събуждане" – намерен сутринта от съпругата си с липсващ говор и без активни движения за десни крайници. Пациентът е с диагностицирани в миналото артериална хипертензия и исхемична болест на сърцето, за която е извършен и аорто-коронарен байпас.

При постъпването е със синусова тахикардия до 105 уд./мин., а неврологичният статус установява синдром на увреда в басейна на лява средна мозъчна артерия – централна лезия на VII КН вдясно, СР: Д<Л, Бабински /+/ вдясно, десностранна плегия за ръката (нулева степен по MRC) и тежка по степен пареза за крака (2-ра степен по MRC), пълна сензо-моторна афазия. Оценката по NIHSS е сравнително висока – 18 т., а тази по mRS – 5 т.

Проведената нативна КТ показа единствено ранен белег за исхемия – липсваща диференциация между бяло и сиво мозъчно вещество в областта на ляв инсуларен кортекс, т.нар. „insular ribbon sign" ***(Фиг. 3.1)***. На КТ перфузията се визуализира пенумбра (32 см^3), ангажираща целия басейн на лявата средна мозъчна артерия и сравнително малко инфарктно ядро (16 см^3) ***(Фиг. 3.2)***. Съотношението между двете зони бе 2:1 в полза на пенумбрата, а разликата в обемите – 16 см^3. Проведената 24 часа след интравенозната тромболиза контролна нативна КТ беше с вече оформена исхемична зона, ограничена в областта на лява инсула ***(Фиг. 3.3)***. Благодарение на фибринолитичното лечение, проведено на базата на перфузионните данни, пациентът бе дехоспитализиран с латентна хемипареза и лека сензо-моторна афазия.



Фиг. 2.1 Нативна КТ преди ИВТ



Фиг. 2.2 КТП преди ИВТ



Фиг. 2.3 Контролна нативна КТ 24 часа след ИВТ



Фиг. 3.1 Нативна КТ преди ИВТ



Фиг. 3.2 КТП преди ИВТ



Фиг. 3.3 Контролна нативна КТ 24 часа след ИВТ

С оценка по NIHSS – 3 т., а по mRS – 2 т.

ОБСЪЖДАНЕ

КТ перфузията на главен мозък генерира цветни перфузионни карти, предоставящи информация за показателите: Cerebral Blood Volume (CBV), Cerebral Blood Flow (CBF), Mean Transit Time (MTT), Time to Peak (TTP) и Time to maximum (Tmax). От тях показателят CBV е доказано най-надежден определяне на размерите на инфарктното ядро. В повечето клинични проучвания се препоръчва: зона със стойности на CBV под 30% от нормалните стойности за пациента да се приема за *инфарктно ядро*, а паренхим със стойности на Tmax над 6 секунди – за *пенумбра* (2, 6, 7). Разликата между пенумбрата и исхемичното ядро се обозначава с термина „mismatch" (Mismatch = пенумбра – инфарктно ядро). Тази разлика се изчислява в $см^3$, или като съотношение (%) между размерите на двете зони (3, 10).

Възприетите в литературата стойности на показатели от КТ перфузията, позволяващи провеждането на интравенозна тромболиза или интервенционална терапия при остър исхемичен инсулт, които приложихме и при нашите случаи, произтичат от резултатите на три големи клинични проучвания: DEFUSE 3, EXTEND и DAWN (1, 6, 8). Плацебо-контролираното клинично проучване EXTEND предлага удължаване на терапевтичния прозорец за провеждане на интравенозна тромболиза до 9 часа от началото на инцидента и при по-нисък „core-to-penumbra mismatch" – поне 1,2 пъти (или $\geq$10 cm^3 разлика) с добри резултати.

При нашите пациенти тромболизата е проведена средно 8 часа след началото или предполагаемото начало на инцидента. И в трите докладвани случая обемът на исхемичното ядро е минимум 2 пъти по-малък от този на пенумбрата и съответства на приетите клинични основания за провеждане на тромболиза извън терапевтичния прозорец. Шестократно по-големият обем пенумбра на първия случай вероятно е причина за бързото функционално възстановяване на двигателния дефицит, без да се пренебрегва фактът, че пациентът е най-младия сред докладваните. Пенумбрата превишава десеткратно обема на инфарктното ядро и във втория наш пациент, с много добър изходен резултат от приложената интравенозна тромболиза независимо от големия интервал до манипулацията (след деветия час от началото на инцидента). Проучването DAWN при пациенти над 80 год. провежда лечение при инфарктно ядро под 20 $см^3$ и неврологичен дефицит до 10 т. по NIHSS дори при отсъствие на пенумбра. При нашия пациент на 81 год. с по-висока степен по NIHSS и пенумбра над 20 $см^3$ (32 $см^3$) клиничното подобрение вероятно корелира с факта, че съотношението между двете зони е 2:1 в полза на пенумбрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организираното професионално сътрудничество между специалисти на спешния портал на УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД – Пловдив ни позволи да приложим интравенозна тромболиза на пациенти с остър исхемичен инсулт извън терапевтичния прозорец с много добър клиничен резултат. Този подход доказа, че КТ перфузията е бърз и ефективен невроизобразяващ метод за селекция на потенциални случаи за провеждане на ИВТ при остър исхемичен инсулт извън терапевтичния прозорец. Допълващите клиничното изследване показатели от КТП наложиха дежурните невролози и специалистите по образна диагностика да са в състояние да познават и в рамките на минути да преценят резултатите от изследването, с които неврологът да вземе окончателно решение за провеждане на манипулацията – ИВТ. Контролната нативна КТ след 24 часа в нашите случаи потвърди благоприятния обратен развой на огнищната неврологична симптоматика, както и шансът тези болни да не останат трайно инвалидизирани.

За нас методът КТП при остър исхемичен инсулт е доказано полезен относно предоставянето на точни данни за морфологията и функционалното състояние на мозъчния паренхим, позволяващи провеждане на тромболитично лечение при разширен терапевтичен прозорец. Това го прави „невроизобразяващ метод на избор", който заслужава да бъде имплементиран в мултимодалния диагностичен подход при остър исхемичен инсулт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albers, G.W., Lansberg, M.G., Kemp, S., Tsai, J.P., Lavori, P., Christensen, S., et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). International Journal of Stroke. 2017, Mar., 24, 12, 8, 896-905.
2. Davis, S.M., Donnan, G.A., Parsons, M.W., et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. Lancet Neurol 2008, 7, 299-309.
3. de Lucas, E.M., Sánchez, E., Gutiérrez, A., Mandly, A.G., Ruiz, E., Flórez, A.F., et al. CT Protocol for Acute Stroke: Tips and Tricks for General Radiologists. RadioGraphics. 2008, Oct., 28, 6, 1673-1687.
4. Lee. J-M, Grabb, M.C., Zipfel, G.J., Choi, D.W. Brain tissue responses to ischemia. Journal of Clinical Investigation. 2000, Sep., 15, 106, 6, 723-731.
5. Lui, Y.W., Tang, E.R., Allmendinger, A.M., Spektor, V.. Evaluation of CT Perfusion in the Setting of Cerebral Ischemia: Patterns and Pitfalls. American Journal of Neuroradiology. 2010, Feb., 25, 31, 9, 1552-1563.
6. Ma, H., Parsons, M.W., Christensen, S., et al. A multicentre, randomized, doubleblinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). Int J Stroke 2012, 7, 74-80.
7. Nael, K., Tadayon, E., Wheelwright, D., Metry, A., Fifi, J.T., Tuhrim, S., et al. Defining Ischemic Core in Acute Ischemic Stroke Using CT Perfusion: A Multiparametric Bayesian-Based Model. American Journal of Neuroradiology. 2019, Sep., 40, 9, 1491-1497.
8. Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., Bonafe, A., Budzik, R.F., Bhuva, P., et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. New England Journal of Medicine. 2018, Jan., 4, 378, 1, 11–21.
9. Paciaroni, M., Caso, V., Agnelli, G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. European Neurology. 2009, 61, 6, 321-330.
10. Srinivasan, A., Goyal, M., Azri, F.A., Lum. C,. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. RadioGraphics. 2006, Oct., 26, S75-95.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Ерай Халил
Катедра по неврология, Медицински университет – Пловдив
Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги"
бул. „Пещерско шосе" 66, Пловдив 4000
e-mail: erayhalil@yahoo.com, тел.: +359-883-300-520

Correspondence address:
Eray Halil, MD
Department of Neurology, Medical University Plovdiv
Clinic of Nervous Diseases, UMHAT „Sv. Georgi"
Blvd. „Peshtersko shose" 66, Plovdiv 4001
e-mail: erayhalil@yahoo.com, tel.: +359-883-300-520