

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUỴ NÃO

TS. Mai Duy Tôn
Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai

MỤC TIÊU

1. Cập nhật các vấn đề mới về chẩn đoán
2. Cập nhật các tiến bộ trong điều trị

ĐẠI CƯƠNG

- Đột quỵ não: gồm chảy máu não và thiếu máu não
- Là nguyên nhân gây tử vong thứ 3, nguyên nhân tàn phế thứ 1
- Nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị

Phân loại đột quỵ não

- **Chảy máu não**

- Chảy máu nội sọ
- Chảy máu não thất
- Chảy máu khoang dưới nhện

- **Thiếu máu não**

- Nhồi máu não
- Cơn tai biến mạch máu não thoáng qua

Các triệu chứng gợi ý đột quỵ

- **Bệnh nhân đột ngột:**

- Yếu hoặc tê mặt, tay hoặc chân, đặc biệt một bên cơ thể
- Rối loạn ý thức
- Có bất thường về lời nói hoặc sự hiểu biết
- Bất thường về nhìn ở một hoặc cả hai bên mắt
- Mất thăng bằng, chóng mặt hoặc phối hợp động tác
- Đau đầu dữ dội mà không rõ căn nguyên

Biểu hiện lâm sàng

- Rối loạn ý thức, trí nhớ
- Co giật cục bộ
- Liệt, rối loạn cảm giác $\frac{1}{2}$ cơ thể, mặt
- Hội chứng tiểu não, Hc tiền đình trung ương
- Rối loạn lời nói, rối loạn thị giác
- Liệt dây thần kinh sọ
- Hội chứng màng não

Các chỉ định chụp cắt lớp vi tính sọ não cấp cứu (trong vòng 1 giờ)

1. Chỉ định điều trị thuốc tiêu huyết khối hoặc chống đông sớm.
2. Đang điều trị thuốc chống đông.
3. Có nguy cơ xuất huyết.
4. Rối loạn ý thức (điểm Glasgow dưới 13).
5. Các triệu chứng TK tiến triển hoặc không ổn định không rõ nguyên nhân.
6. Phù gia thị, gáy cứng hoặc sốt.
7. Đau đầu dữ dội lúc khởi phát.

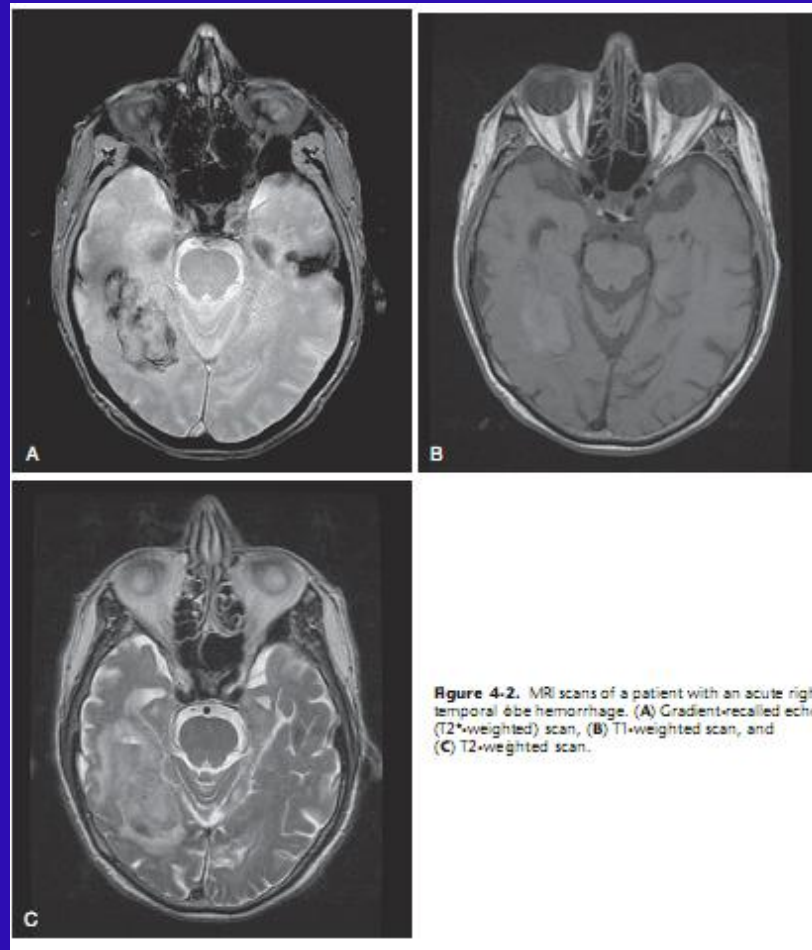
“Tiêu chuẩn chất lượng về xử trí đột quỵ áp dụng trong bệnh viện ở Việt Nam”, Quyết định số 86/QĐ-KCB 15/07/2014.

Các dấu hiệu chảy máu não theo các giai đoạn

Giai đoạn	CLVT	T*	T1	T2
Rất cấp	Sáng	Đen	Nếu thấy → Đen	Nếu thấy → sáng với viền xung quang đen
Cấp tính	Sáng	Đen	Đồng tỷ trọng	Đen
Bán cấp	Đồng tỷ trọng	Đen	Sáng	Đen(sớm), Sáng(muộn)
Mạn tính	Đen	Đen	Đen	Đen

Adapted from Bui JD, Caplan LR: Magnetic resonance imaging in intracerebral hemorrhage. Semin Cerebrovasc Dis ,Stroke 2005;5:172-177

Cộng hưởng từ trong chảy máu não



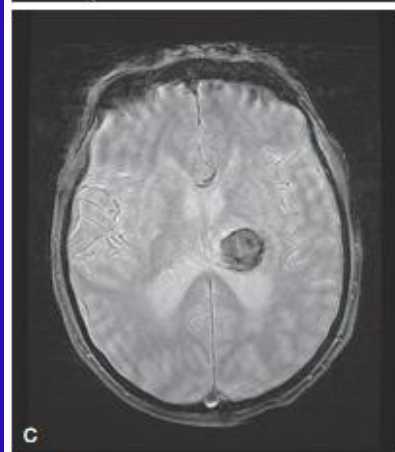
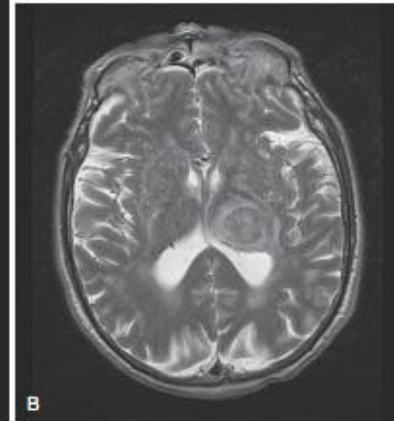
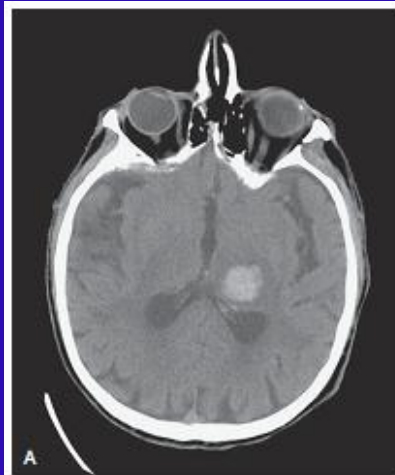


Figure 4-3. Acute left thalamic intracerebral hemorrhage imaged by (A) CT scan, (B) T2-weighted MRI scan, and (C) T2* (GRE) MRI scan.

CHẨN ĐOÁN NHỒI MÁU NÃO

- **TIA: CÒN THIẾU MÁU NÃO THOÁNG QUA**
 - Đột ngột xuất hiện các triệu chứng thần kinh khu trú và hồi phục hoàn toàn trong:
 - Trước đây: 24 giờ
 - Hiện nay: trong 1 giờ

ABCD2 score

Risk Factor	Points	Score
Age ≥ 60 years	1	<input type="text"/>
Blood pressure Systolic BP ≥ 140 mm Hg OR Diastolic BP ≥ 90 mm Hg	1	<input type="text"/>
Clinical features of TIA (<i>choose one</i>) Unilateral weakness with or without speech impairment OR Speech impairment without unilateral weakness	2 1	<input type="text"/>
Duration TIA duration ≥ 60 minutes TIA duration 10-59 minutes	2 1	<input type="text"/>
Diabetes	1	<input type="text"/>
Total ABCD² score	0-7	<input type="text"/>

Chẩn đoán TIA: ≥ 4 điểm

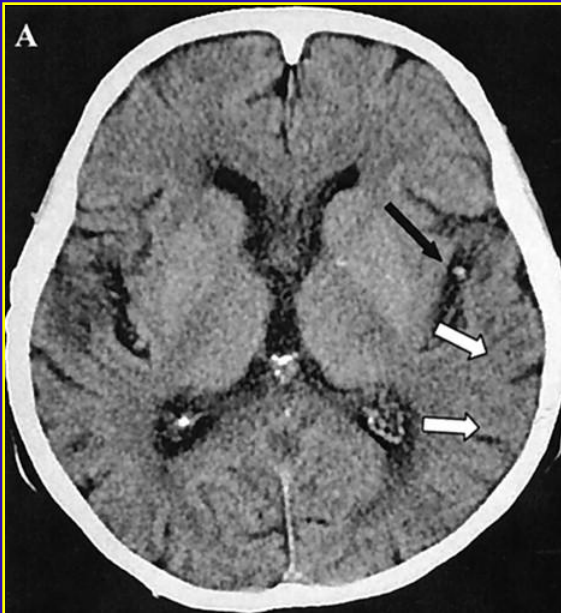
Đánh giá nhu mô não

- Chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang
 - Loại trừ xuất huyết não
 - Chẩn đoán nhồi máu não
 - Có độ nhạy 40-60% trong giai đoạn 3 đến 6 giờ¹
 - Hình ảnh điển hình: giảm tỉ trọng theo vùng cấp máu động mạch, tuy nhiên trong 3 giờ đầu thường ít gặp
 - Tăng tỉ trọng tự nhiên của động mạch não
 - Các dấu hiệu sớm của nhồi máu

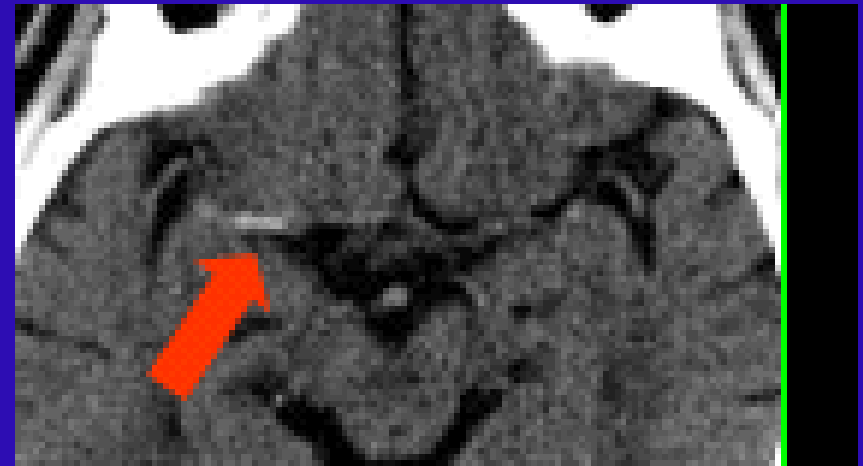
1: Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, et al(1999), " Acute stroke: improved nonenhanced CT detection benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings ", Radiology ,213,pp.150–5.

Chụp CLVT sọ não không cản quang

Dấu hiệu tăng tỉ trọng tự nhiên của động mạch não



Dấu hiệu “dot sign”
(Tắc MCA ở
rãnh Sylvian)



Dấu hiệu “hyperdense sign” động
mạch não giữa phải

Có độ nhạy 5-50% tùy nghiên cứu¹, nhưng độ đặc hiệu cao

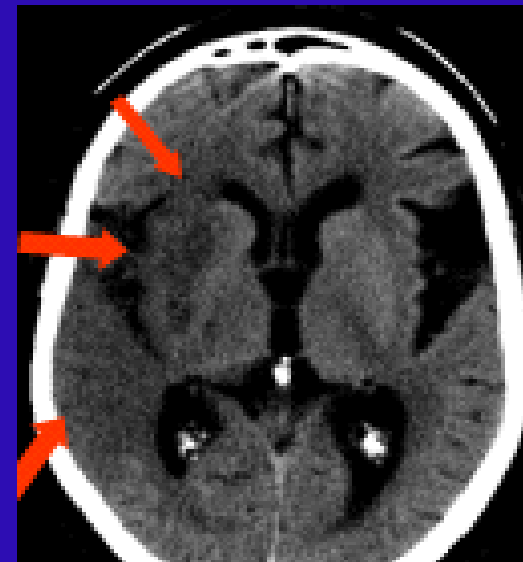
1. von Kummer R, Holle R, Grzyska U, et al(1996), “Inter-observer agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction”, AJNR Am J Neuroradiol, 17, pp. 1743–8.

Chụp CLVT sọ não không cản quang

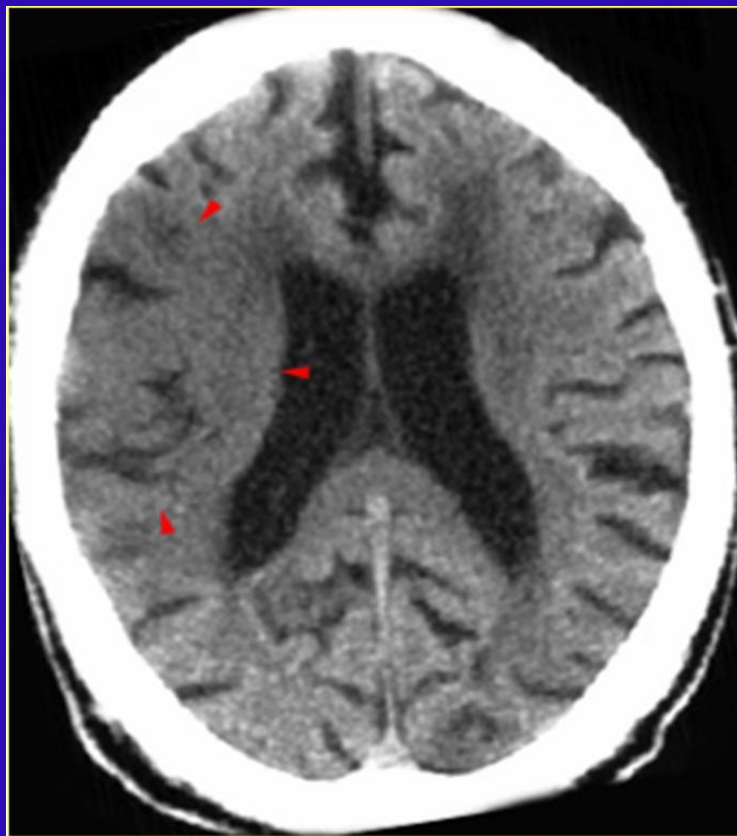
- Dấu hiệu sớm của nhồi máu não:

- Giảm tỷ trọng nhân bào
- Xóa các rãnh cuộn não thùy đảo
- Mất phân biệt chất xám-trắng
- Xóa các rãnh cuộn não

- Tổn thương thấy trên CLVT
→ không hồi phục



Xóa các rãnh cuộn não thùy đảo,
giảm tỷ trọng nhân bào, mất phân biệt
chất trắng-xám



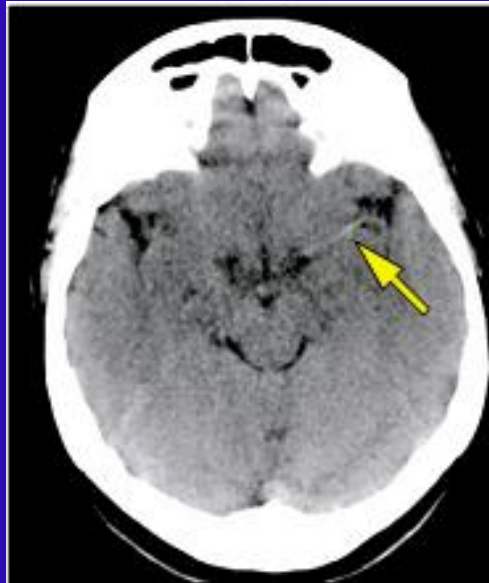
Xóa các rãnh cuộn não



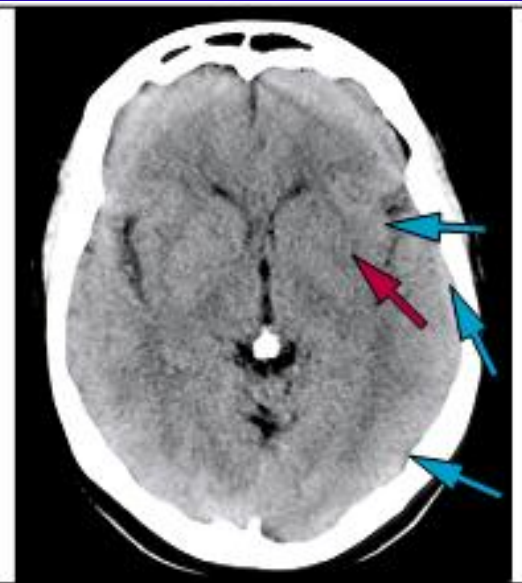
Mất dải băng thùy đảo

Các dấu hiệu sớm trên CLVT của tắc MCA trái

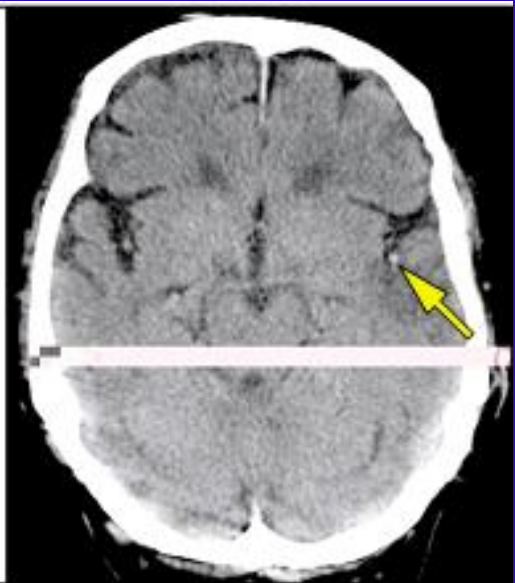
Hình 1



Hình 2



Hình 3



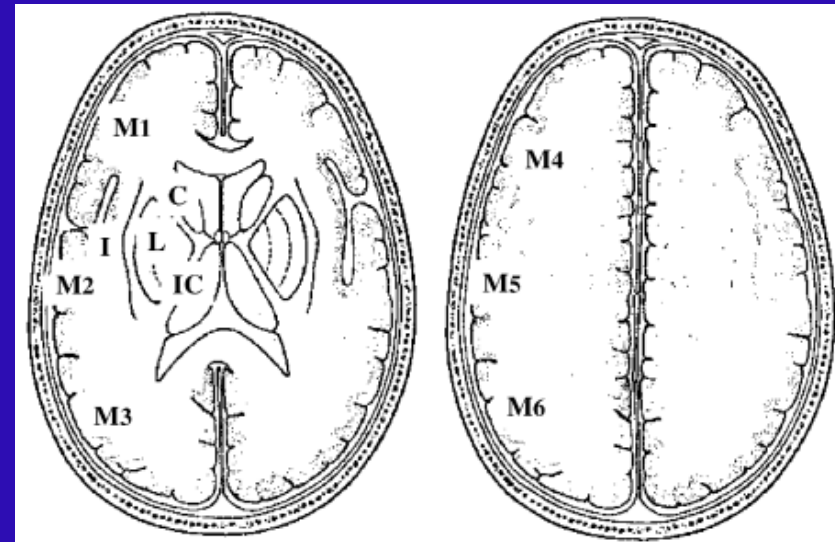
Hình 1: Dấu hiệu **hyperdense** của tắc MCA trái (mũi tên vàng)

Hình 2: Giảm tỷ trọng hạch nền trái (mũi tên đỏ), phù vỏ não (mũi tên xanh)

Hình 3: Dấu hiệu **dot sign** ở rãnh sylvian trái (mũi tên vàng)

Điểm ASPECTS trong tắc MCA

- 1 điểm \approx không có bất thường (phù não hoặc \downarrow đậm độ nhu mô não)
- 10 điểm: bình thường, 0 điểm: tắt cả khu vực MCA
- ASPECTS $< 3 \rightarrow$ Tắc MCA ác tính
- ASPECTS $\geq 3 \rightarrow$ tiêu sợi huyết có lợi



10 khu vực ASPECTS (M1-M6, I = insula, IC = internal capsule, L = lenticular, và C = caudate)

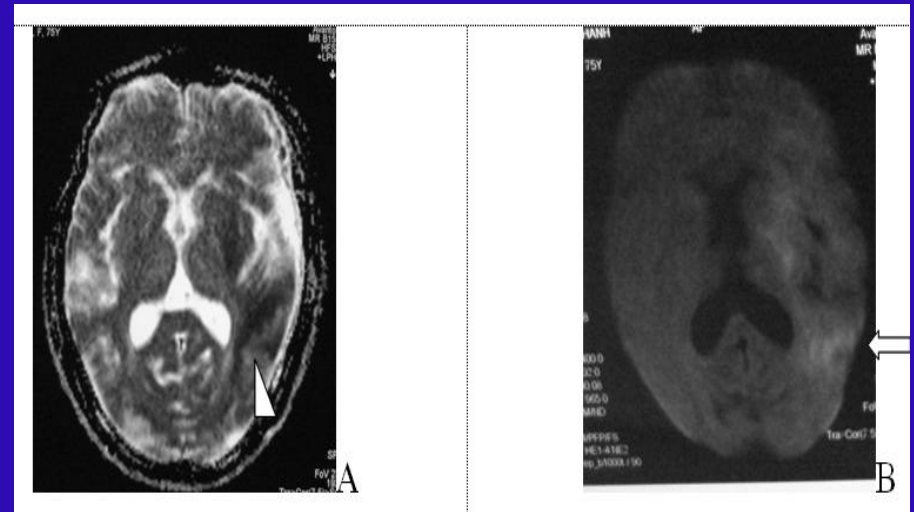
Chụp cộng hưởng từ sọ não

- Gồm các xung sau
- Các xung T1W, T2W, FLAIR hầu hết bình thường trong những giờ đầu
- FLAIR: phân biệt các bệnh lý khác, cả chảy máu não, màng não
- T2* loại trừ chảy máu não
- Diffusion/ADC: Vùng nhồi máu
- Perfusion: Vùng nguy cơ
- TOF: xác định vị trí tắc mạch

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
CLVT	26%	98%
MRI	83%	97%

Xung khuếch tán (Diffusion)/ADC

- Độ nhạy > 90% trong 1 giờ đầu
- Chỉ âm tính giả khi tổn thương quá nhỏ hoặc ở hố sau

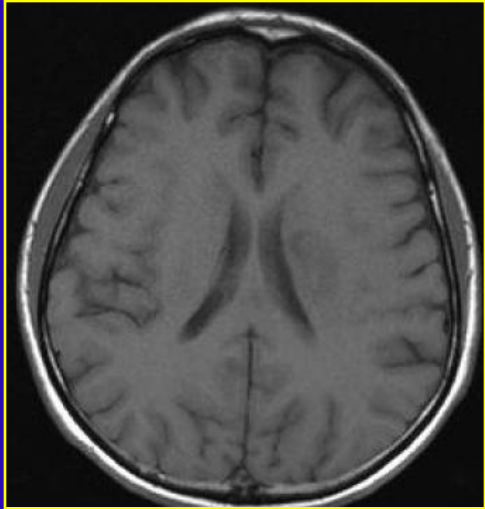


Hình ảnh nhồi máu não tối cấp

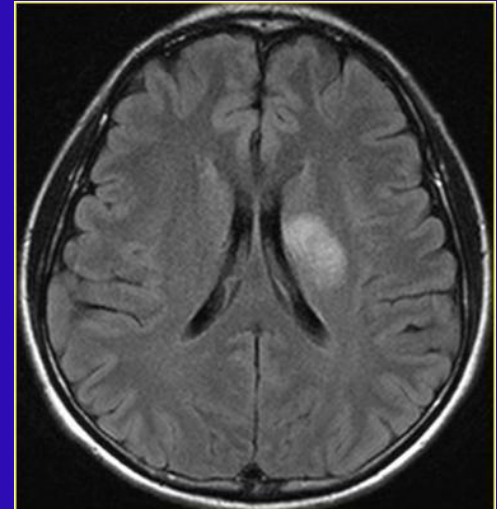
—Giảm tín hiệu trên bản đồ ADC (A)

—Tăng tín hiệu trên Diffusion (B)

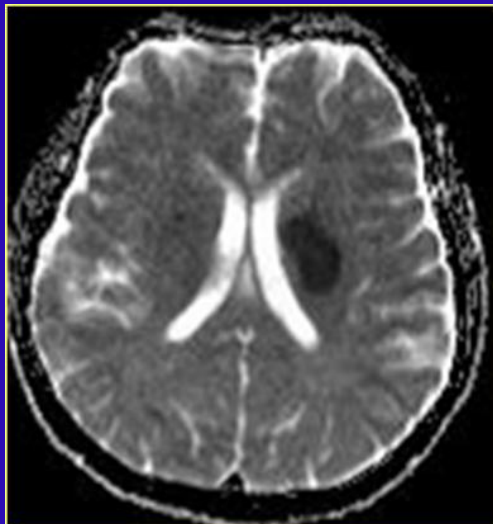
Nhồi máu não cấp



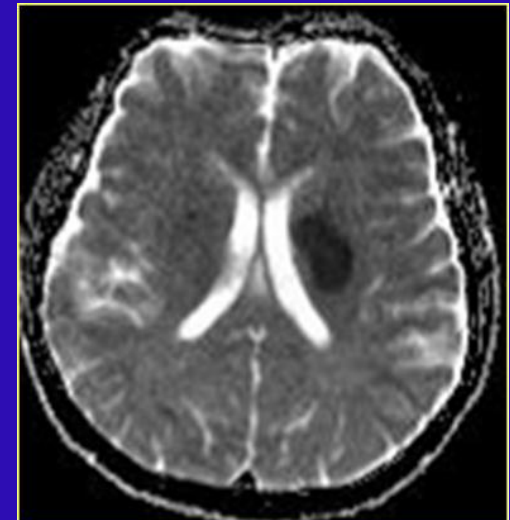
T1W



FLAIR



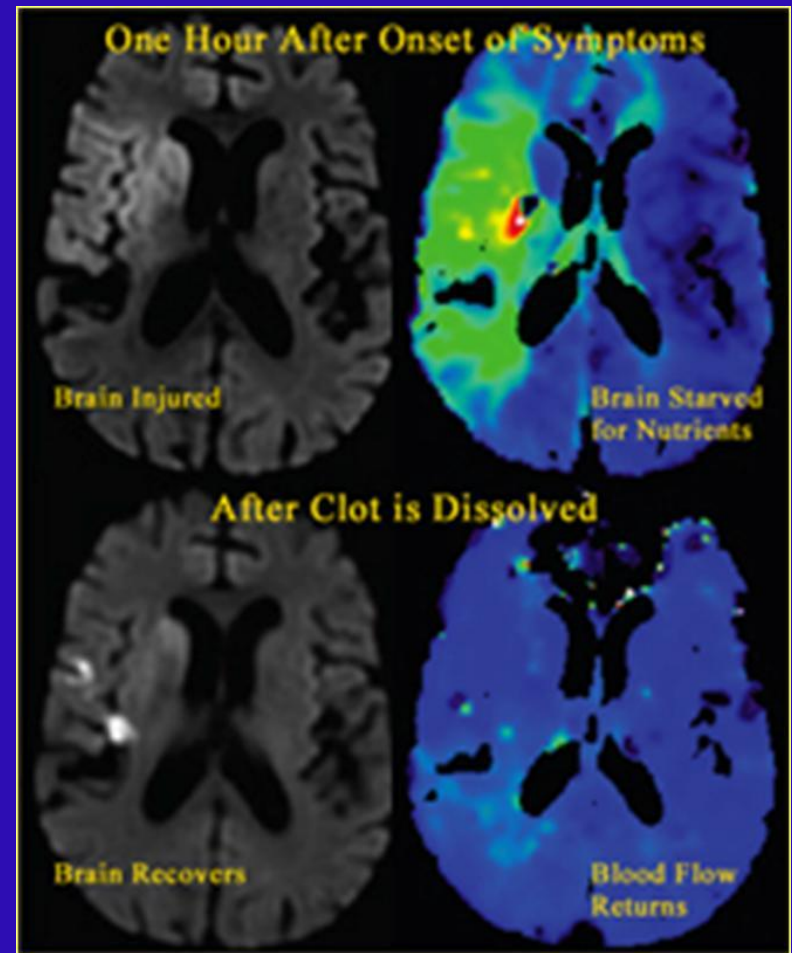
DWI



ADC
map

MRI tưới máu não

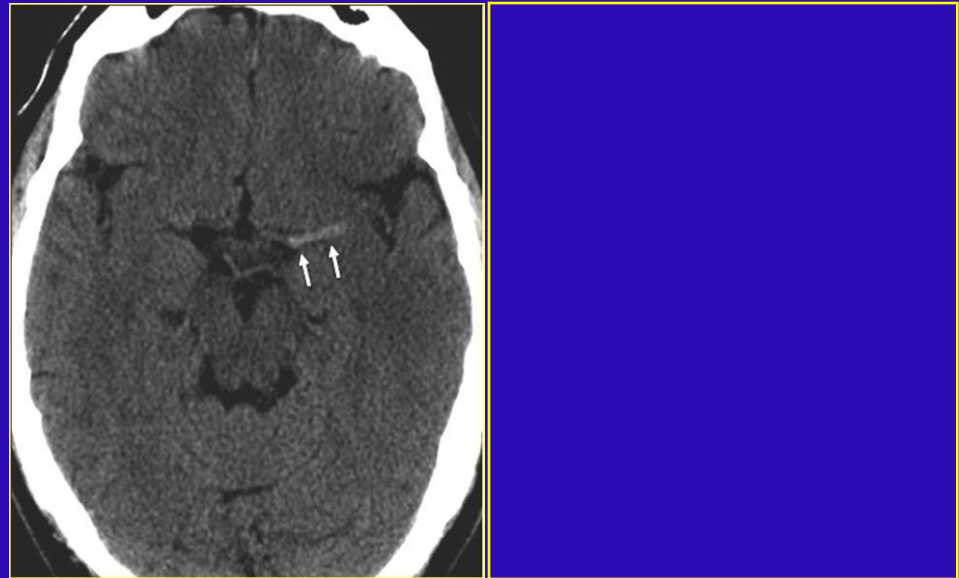
- Hình ảnh vùng não bị tổn thương trên DWI (trái) và vùng giảm tưới máu trên PWI (phải)
- Sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết: vùng nhu mô não tổn thương và vùng giảm tưới máu giảm rõ rệt



ĐÁNH GIÁ MẠCH NÃO

Đánh giá mạch não

- Chụp CLVT mạch não
- Xác định được vị trí tắc mạch não
- Thường mạch lớn:
 - Động mạch cảnh trong
 - Động mạch MCA M1, M2
 - Động mạch não trước
 - Động mạch não sau

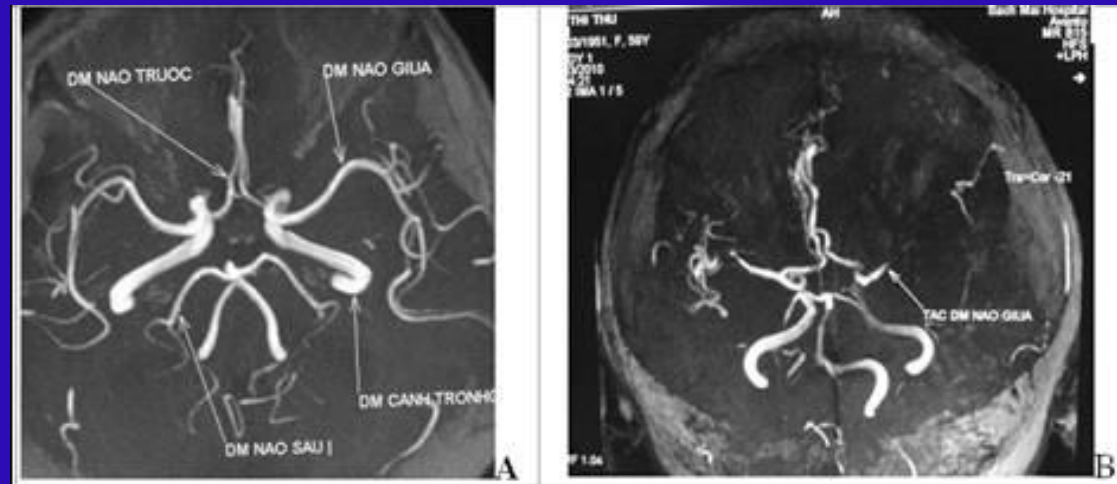


Huyết khối động mạch não giữa

Đánh giá mạch não

- Chụp MRI mạch não

	MRA	Siêu âm
Độ nhạy	98%	96%
Độ đặc hiệu	100%	100%



Hình ảnh mạch não trên MRI

MRA kết hợp Siêu âm Doppler
mạch \approx chụp mạch DSA

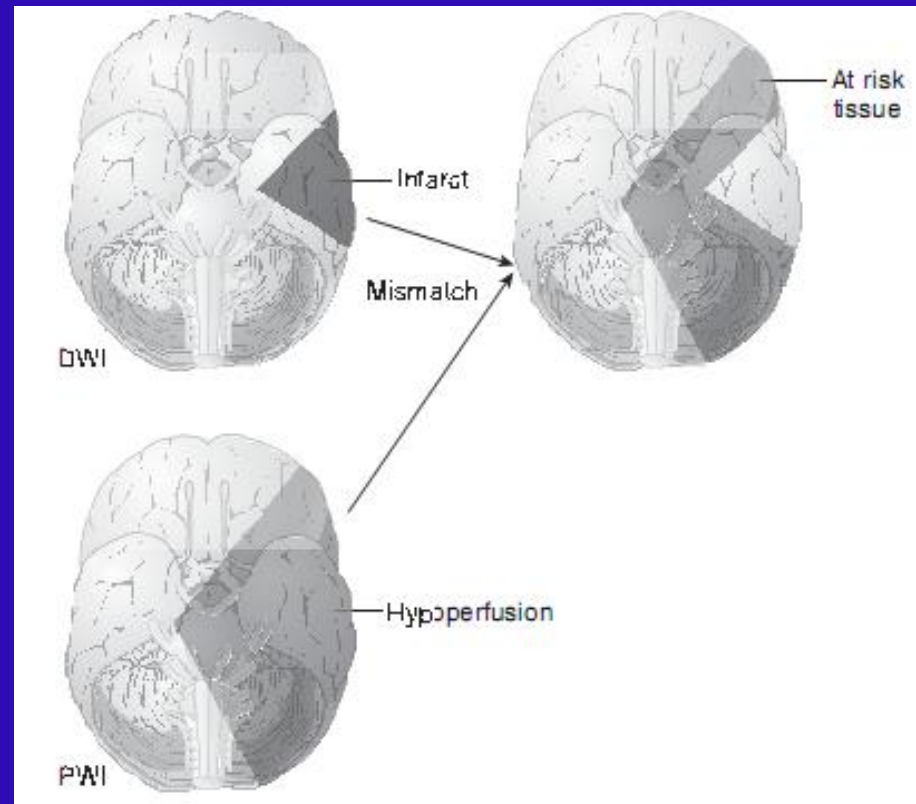
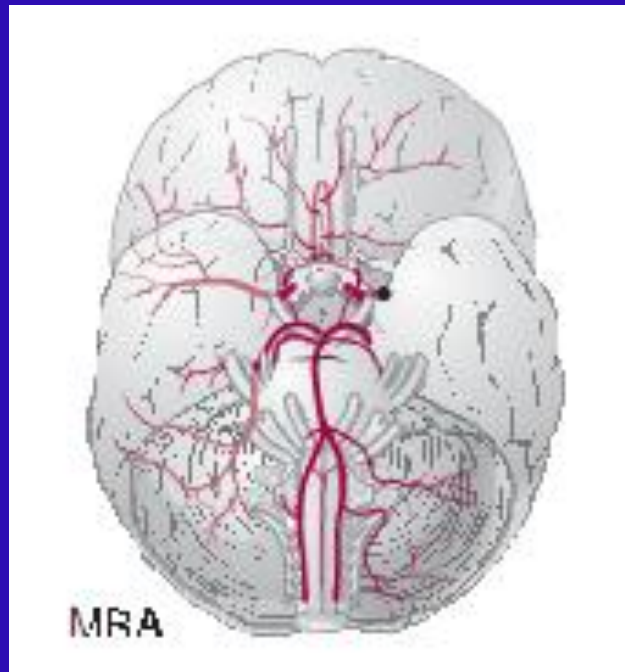
- Mạch não bình thường (phải)
- Tắc MCA trái đoạn M1 (trái)

ĐÁNH GIÁ TƯỞI MÁU NÃO

Vùng tranh tối tranh sáng

- Vùng “tranh tối tranh sáng” được định nghĩa đầu tiên bởi Astrup¹ là vùng bị giảm tưới máu, bị tổn hại về chức năng, nhưng tế bào vẫn còn khả năng tồn tại
- Vùng nhu mô não có CBF < 20ml/100g/phút
- ứng dụng rất quan trọng trong điều trị thuốc tiêu sợi huyết sau 3 giờ kể từ khi khởi phát đột quỵ
- Các phương pháp đánh giá: CLVT tưới máu não , MRI tưới máu não, chụp X quang phát xạ positron, chụp CLVT phát xạ photon đơn

Vùng tranh tối tranh sáng trên MRI



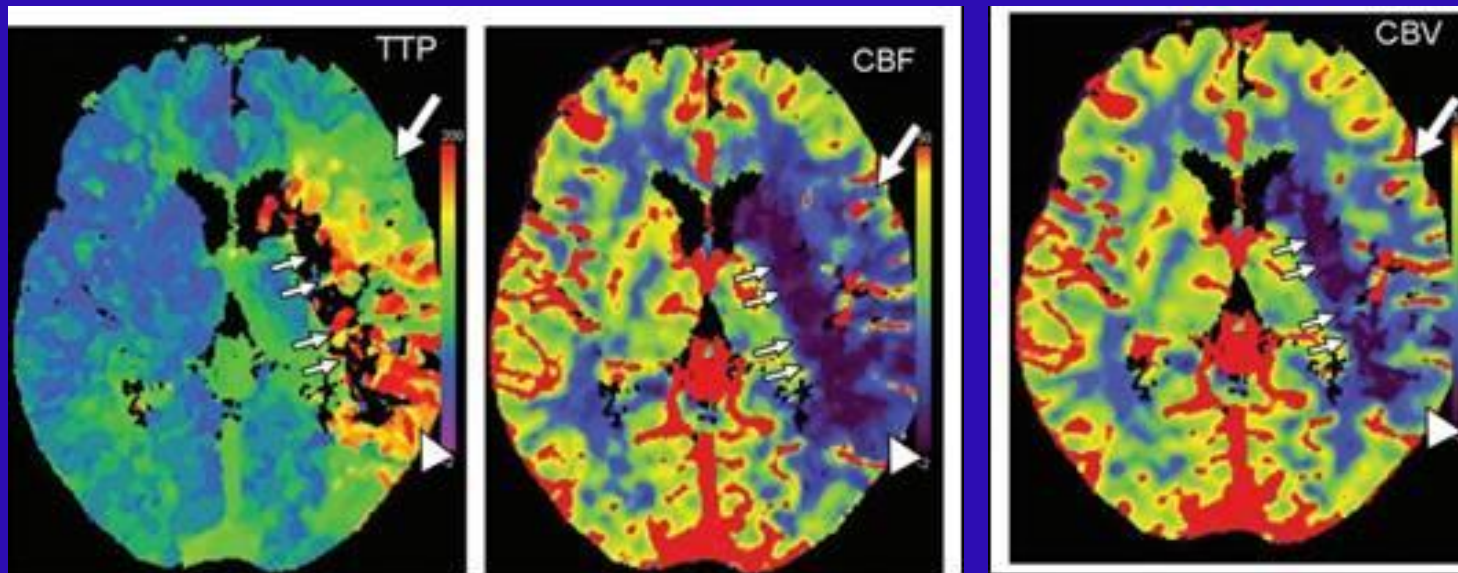
Đánh giá tưới máu não

1. Chụp CLVT tưới máu não

- Các thông số đánh giá:
 - CBF: lưu lượng máu não
 - CBV: thể tích máu não
 - MTT: thời gian vận chuyển trung bình

	Vùng nhồi máu trung tâm	Vùng tranh tối tranh sáng
CBF	< 2,5ml/100g	>2,5ml/100g
CBV	-	Giảm dưới 66% so với bên đối diện
MTT	-	Tăng trên 145% so với bên đối diện

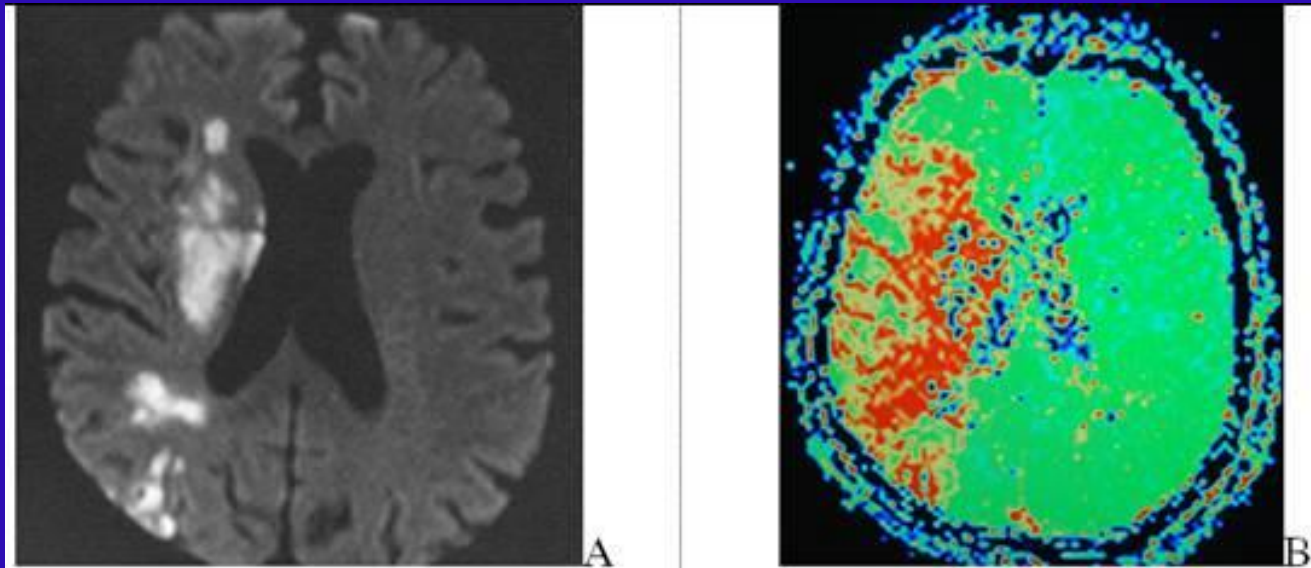
Chụp CLVT tưới máu não



Vùng nhồi máu (mũi tên nhỏ) có màu tím trên CBF và CBV (B,C), có màu đen trên TTP(A). Vùng ngoại biên (vùng giảm tưới máu-mũi tên dài) có màu vàng trên MTT (A), có màu xanh nhạt trên CBF

Chụp MRI tưới máu não

- Vùng nhồi máu thực sự (không hồi phục): Tăng tín hiệu trên Diffusion và giảm tín hiệu trên ADC
- Vùng nguy cơ nhồi máu Bình thường trên Diffusion và giảm tưới máu trên Perfusion \Rightarrow bất tương xứng PW/DW



Nhồi máu não trong vùng cấp máu của MCA phải nhánh nông và nhánh sâu (tăng tín hiệu trên Diffusion (A), vùng bất thường tưới máu rộng trên Perfusion (B)). Vùng bất tương xứng rộng

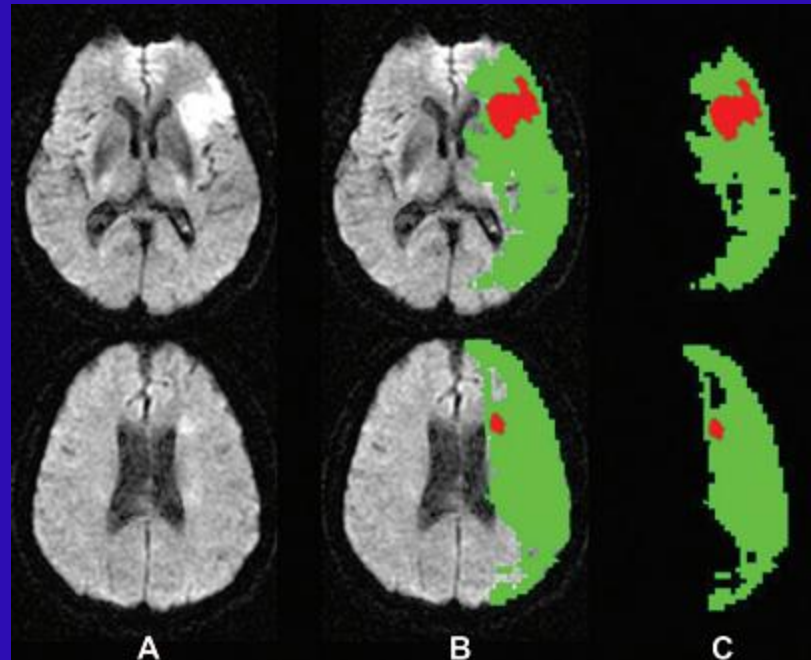
Tổn thương DWI/PWI

A. Diffusion weighted image (DWI)

B. Tổn thương bất thường DWI

(màu đỏ) và tổn thương giảm tưới

máu (màu xanh)



Toshiyasu Ogata(2011), "A Topographic Study of the Evolution of the MR DWI/PWI :Mismatch Pattern and Its Clinical Impact", Stroke, 42,pp.1596-1601

Xử trí chung tai biến mạch máu não

- Xử trí chung
 - Đảm bảo đường thở và thông khí
 - Tư thế nằm nghiêng an toàn
 - Đặt canuyn miệng, hút đờm dãi
 - Đặt nội khí quản: ứ đọng, điểm Glasgow < 8 điểm
- Xử trí theo loại tai biến mạch máu não

Điều trị tăng huyết áp

- 80% bệnh nhân đột quỵ có tăng HA
- Thường giảm dần trong 24-48 giờ kể từ khi bị đột quỵ
- Hầu hết THA là do đáp ứng sinh lý với tổn thương não ± TAH có từ trước
- Tăng HA phản ứng: cầu bàng quang, đau, giảm oxy, tăng áp lực nội sọ

Điều trị tăng huyết áp

- Hầu hết Bn giảm HA xảy ra trong vòng những giờ đầu sau đột quy và không cần điều trị gì đặc hiệu
- HA sẽ giảm tự nhiên khi BN ở trong phòng yên tĩnh, nghỉ ngơi, bàng quang rỗng, đau được kiểm soát, điều trị tăng ALNS có thể giảm HA

Điều trị tăng huyết áp trong nhồi máu não

- Theo khuyến cáo AHA:
 - Chỉ nên hạ HA $\approx 20\%$ khi HA tâm trương $> 140\text{mmHg}$ hoặc HA tâm thu $> 220\text{mmHg}$
 - Nếu điều trị tiêu sợi huyết: duy trì HA $< 180/110\text{mmHg}$

Giảm hoặc hạn chế tiến triển thể tích máu tụ

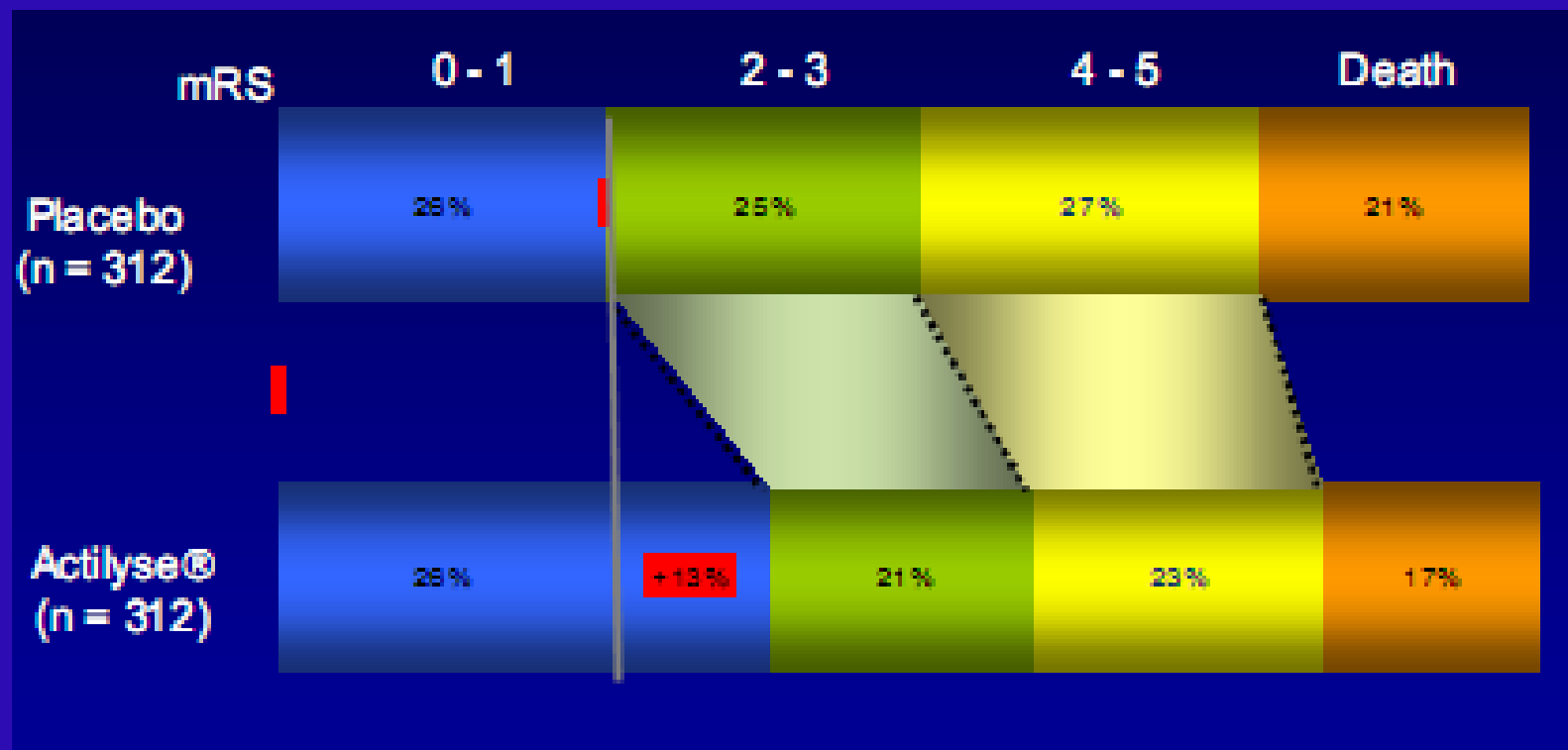
- 35-40% khối máu tụ to ra trong 3-6 giờ khởi phát
- Tăng thể tích máu tụ → tăng tàn phế và tử vong
- Phù não quanh khối máu tụ thường trong vòng 48 giờ đầu
- Biện pháp quan trọng nhất để giảm tăng thể tích máu tụ là làm giảm huyết áp động mạch
- Đích HA 140-150 mmHg (theo Guideline của AHA/ASA 2010)

Điều trị THA trong xuất huyết dưới nhện

- Dùng Nimodipine để ngăn ngừa co thắt mạch
- Nhưng, Nimodipine làm hạ HA
- Dùng liều ngắt quãng tùy theo HA
 - HA tâm thu > 140 : 60mg mỗi 6 giờ
 - HA tâm thu 120-140: 30mg mỗi 6 giờ
 - HA tâm thu < 120 : không dùng

Cơ sở điều trị thuốc tiêu sợi huyết

Kết quả nghiên cứu NINDS pha 1 và 2



NINDS Investigators. N Engl J Med 1995; 333 (24): 1581-1587.

Cơ sở điều trị thuốc tiêu sợi huyết

IV t-PA: STANDARD TREATMENT FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE

- ***Class I Recommendations***

Intravenous rtPA (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg) is recommended for selected patients who may be treated within 3 hours of onset of ischemic stroke

(Class I, Level of Evidence A)

Number patient to treat: 08

**AHA/ASA Guideline 2007
ESO Guideline 2008**

Liều thuốc tiêu huyết khối?

- Châu Âu và Mỹ: liều 0,9 mg/kg, bolus 10%
- Nhật bản và một số nước châu Á: Liều 0,6 mg/kg, bolus 15%

Systematic reviews

Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia

Vijay K. Sharma^{*1}, Kay W. P. Ng¹, Narayanaswamy Venketasubramanian¹, Maher Saqqur²,

Liều dùng cho người châu Á?

- **Nghiên cứu ENCHANTED**
 - So sánh liều 0,6 mg/kg vs 0,9 mg/kg
 - Kiểm soát Huyết áp 140-150 mmHg vs < 180 mmHg
 - Dự kiến kết thúc 2017
 - Số lượng bệnh nhân nghiên cứu: 3300

- Bn không có điều kiện kinh tế: Dùng Aspirin có hiệu quả hơn
- Bệnh nhân dị ứng Aspirin → dùng Plavix
- Liều Aspirin: 100-300mg/ngày uống
- Không nên kết hợp Aspirin và Plavix để điều trị dự phòng
- Chỉ kết hợp Plavix + Aspirin ở nhóm Bn NMN có bệnh lý mạch vành kèm theo
- Chỉ dùng Heparin TLPT thấp trong dự phòng tắc tĩnh mạch sâu

HƯỚNG DẪN CỦA ACC/AHA/ESC ĐỐI VỚI LIỆU PHÁP KHÁNG ĐÔNG TRONG RN

Loại nguy cơ	Thang điểm CHADS ₂	Liệu pháp khuyến cáo
Không yếu tố nguy cơ	0	Aspirin 81–325 mg hàng ngày
Một yếu tố nguy cơ trung bình	1	Aspirin 81–325 mg hàng ngày hoặc warfarin (INR 2.0–3.0, target 2.5)*
Bất kỳ yếu tố nguy cơ cao hoặc ≥2 yếu tố nguy cơ trung bình	≥2	Warfarin (INR 2.0–3.0, target 2.5)†
Yếu tố nguy cơ thấp/ ít giá trị	Yếu tố nguy cơ trung bình	Yếu tố nguy cơ cao
Nữ giới Tuổi 65–74 Bệnh mạch vành Nhiễm độc giáp	Tuổi ≥75 Tăng huyết áp Suy tim LVEF ≤35% Đái tháo đường	Tiền sử đột quỵ, thiếu máu não thoáng qua (TIA) hoặc thuyên tắc Hẹp van hai lá Van tim nhân tạo*

*Choice of agent should be based on consideration of bleeding risk, ability to sustain chronic anticoagulation safely and patient preference; †If mechanical valve, target INR >2.5.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; INR = International normalized ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction; TIA = transient ischaemic attack.

Fuster V, et al. Circulation 2006;114:e257–354.

Điều trị chảy máu dưới nhện

- Các phương pháp can thiệp nội mạch và phẫu thuật
 - Phẫu thuật kẹp túi phình và can thiệp nội mạch đặt coil nên thực hiện càng sớm càng tốt
 - Phẫu thuật kẹp túi phình nên thực hiện ở Bn có kèm chảy máu nhu mô não lớn ($> 50\text{ml}$), và các túi phình ĐM não giữa
 - Đặt coil nên thực hiện ở bệnh nhân cao tuổi (> 70), lâm sàng nặng (điểm WFNS: IV/V), và các túi phình ở đỉnh động mạch thân nền

Điều trị chảy máu dưới nhện

- Xử trí co thắt mạch não
- Xử trí giãn não thất
- Xử trí co giật liên quan đến chảy máu dưới nhện

Guidelines for the Management of Aneurysmal
Subarachnoid Hemorrhage. Stroke, 2012;43:1711-1737.

Điều trị dự phòng cấp hai đối với tai biến mạch não

- Đối với nhồi máu não: Aspepic hoặc Sintrom
- Dự phòng cấp hai chung cho tất cả các loại đột quy não
 - Kiểm soát huyết áp: theo JNC VII
 - Kiểm soát đường máu
 - Kiểm soát mỡ máu
 - Kiểm soát các yếu tố nguy cơ khác

XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN

Các thuốc hỗ trợ tế bào não

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Stroke
AssociationSM

A Division of American
Heart Association



**Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A
Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association
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 this guideline as an
educational tool for neurologists**

Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence
Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch,
Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert
H. Rosenwasser, Phillip A. Scott and Eelco F.M. Wijdicks

Stroke 2007;38:1655-1711; originally published online Apr 12, 2007;

DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.181486

Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214
Copyright © 2007 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0039-2499. Online
ISSN: 1524-4628

edaravone might improve outcomes.⁵⁶¹ Neither of these medications is available in the United States.

Citicoline, an agent that appears to stabilize membranes, has been tested in several clinical studies.^{562–564} **The trials did not demonstrate efficacy from treatment.** A subsequent meta-analysis reported that patients with moderate to severe stroke might be helped if the medication was started within 24 hours of onset of symptoms.⁵⁶⁵ This finding should not be considered definitive but rather a rationale for further testing of the medication in this subgroup of patients. Several trials of **GM1-ganglioside**, which also may stabilize membranes, have **not demonstrated improved outcomes with treatment.**^{566–569} A systematic review of this agent did not demonstrate any benefit from treatment.⁵⁷⁰ **Piracetam** also has been tested in several clinical trials, with mixed results.^{571–574} Reviews of the medication also have reached **differing conclusions;** although the agent may be effective in some patients with ischemic stroke, **there may be a trend for increased risk of death among patients treated with piracetam.**^{575,576} At present, the data are not sufficiently clear to draw a conclusion about the utility of this medication.

trial found that induced hypothermia with modest lowering of temperature did not lessen the ischemic consequences of surgery for treatment of ruptured aneurysms.²¹⁵ In addition, a systematic review found no definitive evidence that either physical or chemical cooling interventions improved outcomes after acute ischemic stroke.²²⁷ Early induced hypothermia holds promise, and additional research is under way.²¹¹

Conclusions and Recommendations

Considerable experimental and clinical research is required before an intervention with identified neuroprotective effects can be recommended for treatment of patients with acute ischemic stroke. Several steps to improve research have been recommended.⁵⁸⁴ It is hoped that ongoing studies of neuroprotective interventions, including hypothermia, potentially tested alone or in combination with measures to restore perfusion, will demonstrate safety and efficacy.

Class III Recommendation

1. At present, no intervention with putative neuroprotective actions has been established as effective in improv-

Medications that reduce the inflammatory response to ischemia also have been evaluated. A randomized trial of **enlimomab** (an intercellular adhesion molecule-1 antagonist) found that the rates of **poorer outcomes, including death**, were increased among patients receiving the agent.⁵⁷⁷ Another trial tested a neutrophil inhibitory factor; although the medication was safe, it did not improve outcomes.⁵⁷⁸ A small study

testing **cerebrolysin**, an agent that has potential neurotrophic and neuroprotective actions, found that the agent was **safe and might improve outcomes**.⁵⁷⁹ Preliminary studies of trafermin (basic fibroblast growth factor) show conflicting results. One study found that the agent was well tolerated, but another showed a higher death rate among treated patients.^{502,580} Other potential neuroprotective therapies, which are being tested, include erythropoietin, interferon- β , adenosine A₁ receptor agonists, and nitric oxide synthase inhibitors.

ing outcomes after stroke, and therefore none currently can be recommended (Class III, Level of Evidence A). *This recommendation has not changed from previous guidelines.*

XV. Admission to the Hospital and General Acute Treatment (After Hospitalization)

A. Admission to the Hospital

Approximately 25% of patients may have neurological worsening during the first 24 to 48 hours after stroke. It is difficult to predict which patients will deteriorate.^{277,585–588} Besides progression of the initial stroke, the potential for preventable neurological or medical complications also means that patients with stroke should be admitted to the hospital in most circumstances.^{589–593} The goals of treatment after admission to the hospital are to (1) observe for changes in the patient's

Major Clinical Trial

Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial

Wolf-Dieter Heiss, MD*; Michael Brainin, MD; Natan M. Bornstein, MD;
Jaakko Tuomilehto, MD, MPOSc, PhD; Zhen Hong, MD*; for the
Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators

Background and Purpose—Cerebrolysin showed neuroprotective and neurotrophic properties in various preclinical models of ischemia and small clinical trials. The aim of this large double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial was to test its efficacy and safety in patients with acute ischemic stroke.

Methods—Patients with acute ischemic hemispheric stroke were randomized within 12 hours of symptoms onset to active treatment (30 mL Cerebrolysin daily) or placebo (saline solution) given as intravenous infusion for 10 days in addition to aspirin (100 mg daily). The patients were followed up to 90 days. The primary end point was the result of a combined global directional test of modified Rankin Scale, Barthel Index, and National Institutes of Health Stroke Scale. Adverse events were documented to assess safety.

Results—A total of 1070 patients were enrolled in this study. Five hundred twenty-nine patients were assigned to Cerebrolysin and 541 to placebo. The confirmatory end point showed no significant difference between the treatment groups. When stratified by severity however, a post hoc analysis of National Institutes of Health Stroke Scale and modified Rankin Scale showed a trend in favor of Cerebrolysin in patients with National Institutes of Health Stroke Scale >12 (National Institutes of Health Stroke Scale: OR, 1.27; CI lower bound, 0.97; modified Rankin Scale: OR, 1.27; CI lower bound, 0.90). In this subgroup, the cumulative mortality by 90 days was 20.2% in the placebo and 10.5% in the Cerebrolysin group (hazard ratio, 1.9661; CI lower bound, 1.0013).

Conclusions—In this study, the confirmatory end point showed neutral results between the treatment groups. However, a favorable outcome trend was seen in the severely affected patients with ischemic stroke treated with Cerebrolysin. This observation should be confirmed by a further clinical trial.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00868283.
(*Stroke*. 2012;43:630-636.)

Key Words: acute ischemic stroke ■ Cerebrolysin ■ clinical trial ■ neuroprotectants ■ stroke severity

potential positive effects of Cerebrolysin should be further evaluated in an appropriately designed follow-up study. This trial should focus on patients with more severe stroke and could be designed to prolong the treatment with Cerebrolysin by booster treatments to take advantage of both the neuroprotective and neuroregenerative action, which might support neurorehabilitative measures and thereby improve the long-term outcome after ischemic stroke.

In conclusion, the results from the present study show that Cerebrolysin can be applied safely and according to the post hoc subgroup analyses may provide beneficial effects in acute ischemic stroke. Another confirmatory study is needed to determine whether Cerebrolysin has a clearly significant benefit in patients with moderate to severe stroke.

Acknowledgments

Statistical design, data analysis, and statistical support throughout the study and for preparing the article were performed and provided

6. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2003;105:225–232.
7. Gutmann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M, Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug Cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res.* 2002;4: 59–65.
8. Schauer E, Wronski R, Patockova J, Moessler H, Doppler E, Hutter-Paier B, et al. Neuroprotection of Cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post lesion application indicates a wide therapeutic window. *J Neural Transm.* 2006;113:855–868.
9. Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, Doppler E, Moessler H, Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm.* 2006;113: 103–110.
10. Ren J, Sietsma D, Qiu S, Moessler H, Finklestein SP. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25:25–31.
11. Hanson LR, Liu XF, Ross TM, Doppler E, Zimmermann-Meinzingen S, Moessler H, et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotect Neuroregen.* 2009;1: 62–68.