

EKSTRAKRANIJALNA KAROTIDNA ATEROSKLEROZA U GENEZI INFARKTA MOZGA U GRANIČNOJ OBLASTI SUPRATENTORIJALNE LOKALIZACIJE

KORESPONDENT

Vekoslav Mitrović

Medicinski fakultet Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu

vekoslav_mitrovic@yahoo.com

AUTORI

Mitrović Vekoslav¹, Marić Ramil³, Filipović-Danić Snežana², Petrović Novica¹

¹ Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, BiH

² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica

³ Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Nastanak infarkta mozga u mnogome zavisi od statusa kolateralnog krvotoka i uslovljen je hemodinamskom nestabilnošću. Ovako nastali infarkti mozga obično se nalaze u graničnim vaskularnim zonama. Infarkti graničnih polja nastaju između vaskularnih teritorija ACA i ACM ili između ACM i ACP, duboki paraventrikularni infarkti u unutrašnjim graničnim zonama, klinasti ili trouglasti kortikalni infarkti, kao i veliki infarkti koji zahvataju celu irigacionu teritoriju ACM.

Cilj rada: Definisati aterosklerotsku stenozu unutrašnje karotidne arterije i njen značaj u genzi infarkta mozga u graničnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije.

Materijal i metode: Inkluzioni kriterijum za uključivanje u studiju je postojanje infarktne lezije u unapred definisanoj graničnoj kortikalnoj i subkortikalnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije. Podaci o ekstrakranijalnoj aterosklerotskoj karotidnoj bolesti dobijani su ultrasonografskim pregledom na komercijalnom dostupnom aparatu, sondama od 7-9 i 9-14 MHz. Kao kriterijum za procenu stepena karotidne stenozе korišćena je formula iz softvera aparata: $100 \times (A-B) / A$ pri čemu je A površina poprečnog preseka arterije na mestu najveće stenozе, a B površina poprečnog preseka slobodnog lumena arterije na mestu najveće stenozе.

Rezultati: U studiji je uključeno 30 selekcioniranih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ($\pm 62,3$ godina) i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ($\pm 58,7$ godina). Kortikalni infarkt prednje granične oblasti (ACA - ACM), viđen je kod 11 (36.6%), infarkt zadnje granične oblasti (ACM-ACP) kod 15 (50%), dok je subkortikalni infarkt između površinske i duboke grane a. cerebri medije (ACM - ACM), viđen kod 4 (13,4%) bolesnika.

Karotidna ateroskelroze u formi okluzije ili značajne stenozе sa unilateralnom lokalizacijom viđena je kod 6 (26%) bolesnika, dok su bilateralne promene bile prisutne kod 17 (74%) bolesnika. U grupi sa lokalizacijom infarkta (ACA+ACM) + (ACM+ACM) je statistički značajno učestalija bilateralna zahvaćenost unutrašnje karotidne arterije u odnosu na grupu bolesnika sa infarktom mozga zadnje granične oblasti ACM-ACP ($p = 0.018$).

Zaključak: Obostrano značajna steno-okluzivna aterosklerotska bolest unutrašnje karotidne arterije predstavlja veoma čest i statistički značajan nalaz kod obolelih sa infarktom graničnih polja supratentorijalne lokalizacije. Ovakav nalaz potkrepljuje patofiziološko objašnjenje ovog entiteta, i otvara adekvatne terapijske perspektive u prevenciji i lečenju ovakve vrste moždanog udara

Ključne reči: infarkt mozga, karotidna ateroskleroza.

ENGLISH

EXTRACRANIAL CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN GENESIS INFARCTION BRAIN IN THE BORDER ZONES SUPRATENTORIAL LOCALIZATION

Mitrović Vekoslav¹, Marić Ramil³, Filipović-Danić Snežana², Petrović Novica¹

¹ University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

² Medical faculty University of Pristina (situated in K. Mitrovica)

³ University Hospital Foča, Republika Srpska, Bosnia i Herzegovina

SUMMARY

Introduction: The emergence of brain infarction depends to a great extent on the status of collateral blood circulation and is associated with hemodynamic instability. This kind of brain infarction is usually found in border vascular zones. Infarction of borderline fields arises between vascular territories ACA and ACM or between ACM and ACP, deep paraventricular infarcts in internal border zones, wound or triangular cortical infarcts, as well as major infarctions involving the entire irrigated territory of ACM.

Aim: To define the atherosclerotic stenosis of the inner carotid artery and its significance in brain infarction genes in the borderline of supratentorial localization.

Material and methods: Inclusion criteria for inclusion in the study are the existence of an infarct lesion in a predetermined border cortical and subcortical area of supratentorial localization. Data on extracranial atherosclerotic carotid disease were obtained by ultrasonographic inspection of a commercially available apparatus, 7-9 and 9-14 MHz probes/catheter. As a criterion for assessing the degree of carotid stenosis, the formula of the apparatus software was used: $100 \times (A - B) /$ wherein A is the area of the cross-section of the artery at the site of the largest stenosis, and the B surface of the free lumen artery cross section on the largest stenosis site.

Results: The study included 30 selected patients, 12 (40%) females, aged 47-79, (± 62.3 years) and 18 (60%) male, aged 43-79 (± 58.7 years). Cortical infarction of the frontal border region (ACA - ACM) was seen in 11 (36.6%), 15 (50%) ACM - ACP infarct, while subcortical infarction between the surface and deep branches a. Cerebri media ACM - ACM, seen in 4 (13.4%) patients.

Carotid atherosclerosis in the form of occlusion or significant stenosis with unilateral localization was observed in 6 (26%) patients, while bilateral changes were present in 17 (74%) patients. In the ACA + ACM group (ACM + ACM), a statistically significant increase in bilateral carotid artery involvement was observed in the group of patients with cerebral infarction of the last ACM-ACP border region ($p = 0.018$).

Conclusion: The two-sided significant steno-occlusive atherosclerotic disease of the inner carotid artery is a very common and statistically significant finding in patients with endocardial infarction of supratentorial localization. This finding corroborates the pathophysiological explanation of this entity and opens up adequate therapeutic perspectives in the prevention and treatment of this kind of stroke.

Key words: brain infarction, carotid atherosclerosis.

UVOD

Ateroskleroza je polivaskularna hroničnainflamatorna bolest, koja postepeno i progresivno dovodi do zadebljanja zida arterije i sužavanja njenog lumena, uzrokujući na kraju otežano snabdevanje krvlju tj. hipoksiju ili infarkt organa. Patofiziološki mehanizam infarkta mozga kod pacijenta sa aterosklerotskom karotidnom bolešću može nastati u sklopu hipoperfuzije, arterijsko-arterijske embolizacije, aterotromboze in situ ili kombinacijom pomenutih mehanizama^[1]. Step en hipoperfuzije se proporcionalno povećava sa porastom stenoz e ACI i na kraju može rezultirati infarktom mozga^[2]. Nastanak infarkta mozga u mnogome zavisi od statusa kolateralnog krvotoka i uslovljen je hemodinamskom nestabilnošću. Ovako nastali infarkti mozga obično se nalaze u graničnim vaskularnim zonama^[3]. Infarkti graničnih polja supratentorijalne lokalizacije nastaju između vaskularnih teritorija ACA i ACM ili između ACM i ACP, duboki paraventrikularni infarkti u unutrašnjim graničnim zonama^[4]. Međutim, akutna tromboza in situ, koja često nastaje na bazi rupture nestabilnog plaka brzo dovodi do potpune okluzije i tada uzrokuje veliki cerebralni infarkt, često sa zahvatanjem cele vaskularne teritorije ACM, ne retko i ACA^[1].

Poznato je da iznenadna redukcija sistemskog arterijskog pritiska a time i protok, krvi kroz mozak može ići sa teškim disbalansom u nesigurnoj (kritičnoj) graničnoj cerebralnoj cirkulaciji, posebno kod pacijenta sa stenookluzivnim lezijama ekstra i intrakranijalnih arterijskih sudova. Ovakve epizode arterijske hipotenzije ma kog uzroka ako nastanu iznenada i brzo mogu da doprinesu nastajanju ishemijske lezije u graničnoj zoni^[5]. Na osnovama današnjih saznanja može se smatrati da postoji kontinuitet koji se proteže od prolaznih epizoda diskretne ishemije - koje ne

završavaju smrću neurona, preko epizoda umerene ishemije - koje dovode do gubitka izolovanih grupa neurona, pa sve do ozbiljnih epizoda - koje dovode do infarkta mozga^[6]. Klinička slika aterotrombotičke bolesti u ovoj distribuciji je najvarijabilnija od svih neurovaskularnih sindroma, a distribucija i veličina ishemičkog oštećenja, uglavnom, zavisi od stanja i razvijenosti anastomoza koje omogućavaju kolateralnu cirkulaciju kroz Willisov šestougao, sistem spoljne karotidne arterije i leptomeningealnih arterija^[7].

CILJ RADA

Definisati aterosklerotsku ekstrakranijalnu stenozu unutrašnje karotidne arterije i njen značaj u genezi infarkta mozga u graničnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije.

MATERIJAL I METODE

U studiji je uključeno 30 selekcioniranih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ($\pm 62,3$ godina) i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ($\pm 58,7$ godina).

Inkluzioni kriterijum za uključivanje u studiju je postojanje infarktne lezije u unapred definisanoj graničnoj kortikalnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije. Razmatrana su dva tipa infarkta granične zone. Kortikalni infarkt pregnje granične oblasti između arterije cerebri medije i arterije cerebri anterior (ACM-ACA), kortikalni infarkt zadnje granične oblasti između arterije cerebri medije i arterije cerebri posterior (ACM - ACP) i subkortikalni granični infarkt između površinskih i dubokih grana arterije cerebri medije (ACM-ACM). Za precizno određivanje vaskularne CT

anatomije koristili smo atlas po Damasio^[8]. Evaluacija je izvođena u mekotkivnim vrednostima prozora (optimalne vrednosti: W = 120, C = 35). Po potrebi su naknadno rađene sagitalne, koronarne i multiplanarne rekonstrukcije (MPR).

Podaci o ekstrakranijalnoj aterosklerotskoj karotidnoj bolesti dobijani su ultrasonografskim pregledom na komercijalnom dostupnom aparatu (GE-Logiq, P 5 Premium U.S.A.) sondama od 7-9 i 9-14 MHz.

Pregledana je zajednička karotidna arterija (ACC), karotidna bifurkacija, unutrašnja karotidna arterija (ACI) i spoljašnja karotidna arterija (ACE).

Kao kriterijum za procenu stepena karotidne stenozе korišćena je formula iz softvera aparata: $100 \times (A-B) / A$, pri čemu je A površina poprečnog preseka arterije na mestu najveće stenozе, a B površina poprečnog preseka slobodnog lumena arterije na mestu najveće stenozе.

Vrednost koja je bila statistički značajna iznosila je manje od 0,05. Razlika između grupa ispitanika testirana je t-testom. Za testiranje statističke značajnosti razlike učestalosti primenjen je test egzaktnе verovatnoće.

REZULTATI

Ispitivanu grupu činilo je 30 konsekutivnih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ± 62,3 godina i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ± 58,7 godina.

Kortikalni infarkt prednje granične oblasti između a. cerebri anterior i a. cerebri medije (ACA - ACM), imalo je 11 (36,6%), dok infarkt u zadnjem delu kortikalne granične oblasti između a. cerebri medije i a. cerebri posterior (ACM - ACP), 15 (50%) bolesnika. Subkortikalni infarkt između površinske i duboke grane a. cerebri medije (ACM - ACM), viđen je kod 4 (13,4%) bolesnika (Tabela 1.).

Tabela 1. Lokalizacija infarkta granične zone prema nalazima kompjuterizovane tomografije mozga (CTM)

Lokalizacija	Broj	%
Infarkt prednje granične zone (ACM-ACA)	11	36.6
Infarkt zadnje granične zone (ACM-ACP)	15	50.0
Infarkt subkortikalne granične zone (ACM-ACM)	4	13.4
Ukupno	30	100.0

Ultrazvučni pregled karotidnih arterija je pokazao visoki procenat karotidne steno-okluzivne aterosklerotske bolesti. Okluzija arterije karotis interne (ACI) je bila prisutna kod 8 (26,6%) bolesnika, stenoza od (70% do 99%) kod 11 (36,6%), stenoza od (50 - 69%) kod 4 (13,4%), dok je stenoza < 50 i uredan nalaz imalo 7 (23,4%) bolesnika (Tabela 2.).

Tabela 2. Distribucija bolesnika sa infarktom mozga prema stepenu stenozе unutrašnje karotidne arterije

Stepen stenozе	Broj	%
Okluzija	8	26.3
Stenoza 70-99%	11	36.6
Stenoza 50-69%	4	13.4
Stenoza < 50%	7	23,4
Ukupno	30	100.0

Karotidna bolest u formi okluzije ili značajne stenozе od 50 do 99% od ukupno 30 (100%), imalo je dve trećine 23 (76%) bolesnika. Značajna steno-okluzivna karotidna bolest sa unilateralnom lokalizacijom imalo je 6 (26%) bolesnika, dok su bilateralne karotidne promene u formi značajne stenozе i okluzija viđene kod 17 (74%) bolesnika (Tabela 3.).

Tabela 3. Distribucija bolesnika sa infarktom mozga prema stranama značajne steno-okluzivne karotidne bolesti.

Strana značajne karotidne stenozе ili okluzije	Broj	%
Unilateralna značajna karotidna steno-okluzivna bolest	6	26.0
Bilateralna značajna karotidna steno-okluzivna bolest	17	74.0
Ukupno	23	100.0

U grupi sa lokalizacijom infarkta (ACA+ACM) + (ACM+ACM) u odnosu na infarkt zadnje granične oblasti (ACM-ACP) statistički je značajno učestalija bilateralna steno-okluzivna aterosklerotska zahvaćenost unutrašnje karotidne arterije ($p = 0,018$).

DISKUSIJA

Danas se smatra da je ateroskleroza sistemska, difuzna bolest. Ciljno mesto rane ateroskleroze predstavljaju arterije, čiji endotel pokazuje funkcionalno promenjen odgovor. Lokalizacija lezija je multicentrična. Lezije koje su obično najviše izražene na jednom sistemu ili prisutne u vidu značajnih promena na više, ili celokupnom vaskularnom sistemu, dovode do mnogobrojnih kliničkih manifestacija i komplikacija poznatih kao sindrom ateroskleroze^[9]. Prevalenca i težina karotidne aterosklerozne bolesti, u opštoj populaciji, značajno koreliraju sa starošću, ukupnim holesterolom i kardiovaskularnim ishemijskim promenama. Podaci o prevalenci karotidne aterosklerozne bolesti potiču od rezultata ispitivanja kojima su obuhvaćene uglavnom nehomogene grupe ispitanika, u različitim sredinama i vremenskim periodima, uz korišćenje različite metodologije i tehnologije. Brojne studije ukazuju da asimptomatski karotidni aterosklerozni plakovi mogu da se otkriju u trećine starijih osoba ultrazvučnim metodom^[10]. Značajnu ateroskleroznu bolest ekstrakranijalnih karotidnih segmenata ima 25-30% osoba u kojih je zbog okluzivne bolesti perifernih arterija indikovano hirurško lečenje^[11]. U našoj studiji prosečna starost bolesnika iznosi oko 60 godina za oba pola, sa podjednakom distribucijom u 6. i 7. deceniji života, što je u saglasnosti sa većim brojem studija infarkta graničnih polja i epidemioloških studija moždanih udara uopšte^[6]. Približno 9% infarkta mozga pripada infarktima granične zone. Međutim, pojedini autori opisuju i procenat koji ne prelazi 2% od svih akutnih infarkta mozga^[12]. Kada stenoza kompromituje protok do kritički niskog nivoa razvija se cerebralna infarkcija, obično kao posledica tromboze unutrašnje karotidne arterije. Međutim, novostečena zapažanja se nisu uvek uklapala u hemodinamski koncept cerebrovaskularne insuficijencije. Ovaj zaključak je bio osnov za nastanak embolijske teorije^[13]. Izraz "arterijsko-arterijska" embolizacija je širi pojam koji ne potencira poreklo embolusa, već samo da potiče iz arterije. Ateroembolusi mogu poticati iz bilo koje arterije proksimalno od tačke impakcije.

Karotidni plak postaje komplikovan kada se u njemu javе regresivne promene zbog nesrazmere između metaboličkih potreba i mogućnosti novoformiranih krvnih sudova. Sve faze razvoja komplikovanog plaka podrazumevaju manji ili veći rizik nastanka ishemijske mozga mehanizmom atero-arterijske embolizacije^[14]. Ključno pitanje nije više zašto dolazi do ateroskleroze već zašto u životu osobe samo jedan ili nekoliko plakova od više ili mnogo njih u organizmu prolaze opasnu, akutnu, vulnerabilnu fazu kada su skloni trombozi i okluziji krvnog suda odnosno distalnoj embolizaciji^[15]. Naši rezultati ukazuju na veoma značajnu ulogu

stenookluzivne bolesti unutrašnje karotidne arterije, imajući u vidu da je u našem materijalu ovaj entitet utvrđen kod tri četvrtine bolesnika. Kod dve trećine bolesnika sa bolešću karotidne arterije utvrđena je signifikantna stenoza što podrazumeva smanjenje lumena od 60 - 99 %. Ovakav nalaz kao i nalaz da je dve trećine bolesnika imalo obostranu karotidnu bolest potvrđuje uopštenu tezu od neodvojivoj ulozi karotidne bolesti u patogenezi moždanih udara u graničnim poljima. Aktuelno raste interes za stav prema kojem hipoperfuzija i arterijsko-arterijski embolizam koegzistiraju u objašnjenju moždanih udara graničnih polja kod bolesnika sa steno-okluzivnom bolešću unutrašnje karotidne arterije.

Uprkos brojnim studijama, patogeneza graničnih infarkta i dalje ostaje diskutabilna, što je i slučaj u našem radu jer jedna četvrtina pacijenta sa infarktom granične oblasti nema značajnu tj. simptomatsku stenozu unutrašnje karotidne arterije. Po pitanju subkortikalnog graničnog infarkta, dostupni dokazi favorizuju hemodinamske mehanizme. Neke novije patološke i studije neuroimidžinga otvaraju mogućnost da embolijski mehanizam može povremeno doprinositi razvoju subkortikalnog graničnog infarkta^[16,17]. Veza između kortikalnog graničnog infarkta i hemodinami-

čke insuficijencije čini se slabijem nego kod subkortikalnog graničnog infarkta, osim kada su oba (kortikalni granični i subkortikalni granični infarkt) povezani, iako je ovo stanje u potpunosti nedokazano zbog dosadašnjeg malog broja bolesnika. Iako, embolijski mehanizam može biti uključen kod izolovanih graničnih infarkta, novija hipoteza samo delimično potkrepljena podacima, ističe da osnovni hemodinamski kompromis potpomaže razvoj infarkta u kortikalnoj graničnoj oblasti kada se mali emboluse pričvrste u distalnom polju, te dalji dokazi u korist ili protiv ove hipoteze se očekuju.

ZAKLJUČAK

Obostrano značajna stenoza-okluzivna aterosklerotička bolest unutrašnje karotidne arterije predstavlja veoma čest i statistički značajan nalaz kod obolelih sa infarktom graničnih polja supratentorijalne lokalizacije. Ovakav nalaz potkrepljuje patofiziološko objašnjenje ovog entiteta, i otvara adekvatne terapijske perspektive u prevenciji i lečenju ovakve vrste moždanog udara.

LITERATURA

1. Norrving B. Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease: Oxford University Press; 2014. Gavrilescu T, Carlos C, Clinical stroke syndromes: clinical-anatomical correlations. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7: 218
2. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7):663-71.
3. Reinhard M, Gerds TA, Grabiak D, Zimmermann PR, Roth M, Guschlbauer B, et al. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease. *JNeurol*. 2008;255(8):1182-9.82.
4. Caplan LR. Caplan's stroke: a clinical approach: Elsevier Health Sciences; 2009. Hiroshi Y, Takashi K, Yoshihiko K et al. Selective Neuronal Damage and Borderzone Infarction in Carotid Artery Occlusive Disease: A 11 C-Flumanezil PET Study. *J Nucl Med* 2005; 46:1973-1979.
5. Isabelle Momjian-Mayor, Jean-Claude Baron. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Inetnal Carotid Artery Disease. *Stroke*. 2005; 36: 567-577
6. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the ASCO (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27[5]:502-508.
8. Damasio H: A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 1983;40:138-142
9. Moore WS: Fundamental Considerations in Cerebrovascular Disease. In Rutherford RB: *Vascular Surgery* 6E. Elsevier, 2005. p.1882-
10. Hogberg D, Kragstern B, Bjorck M, et al. Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old Swedish men: a population-based screening study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:5-10.
11. Rockman CB, Hoang H, Guo Y, et al. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. *J Vasc Surg* 2013;57:327-37.
12. Rajiv Mangla, B. Kolar, Jeevak Almast, Sven E. Ekholm. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristics. *RadioGraphics* 2011; 31:1201-1214.
13. Blackwood W, Hallpike JF, Kocen RS, Mair WGP. Atheromatous disease of the carotid arterial system and embolism from the heart in cerebral infarction: a morbid anatomical study. *Brain* 1969; 92:897.
14. Moore WS.: Surgical significance and management of the ulcerated carotid plaque. In: *Cerebrovascular insufficiency*; Ed.by: JJ Bergan, JST Yao. Grune&Stratton. New York, 1983; 199-212.
15. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*, 2004; 170:1105-1109.
16. Derdeyn CP, Khosla A, Videen TO, et al. Severe hemodynamic impairment and border zone- region infarction. *Radiology* 2001;220: 195-201.
17. CrossRef Medline. Seiler A, Jurcoane A, Magerkurth J, et al. T2W imaging within perfusion-restricted tissue in high-grade occlusive carotid disease. *Stroke* 2012;43:1831-36 CrossRef Medline.