

INFARKTI MOZGA GRANIČNE SUPRATENTORIJALNE LOKALIZACIJE I KARDIOVASKULARNI RIZIČNI FAKTORI

AUTORI

Mitrović V. 1, Lazić S. 2, Marić R. 3, Čosović-Ivanović J. 3, Prodanović V. 3

1 Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica, Interna klinika

3 Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: U toku nastanka i razvoja mnogobrojnih srčanih oboljenja, sa različitom učestalošću se mogu očekivati i komplikacije od strane nervnog sistema, a one su najčešće u vezi sa prirodom samog kardiovaskularnog oboljenja.

Cilj rada: Ispitati udruženost faktora aterogeneze i srčanih oboljenja sa infarktima mozga graničnih zona vaskularizacije oblasti arterije cerebri medije.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 30 selekcioniranih bolesnika. Dijagnoza infarkta mozga postavljena je na osnovu kliničkog i neurološkog pregleda, te jasno potvrđena kompjuterizovanom tomografijom mozga (CTM). Istraživanjem su analizirani faktori rizika čiji je udeo u nastanku moždanog udara definitivno potvrđen od strane Svet-ske zdravstvene organizacije.

Rezultati: Za najveći broj bolesnika dobijeni su podaci o arterijskoj hipertenziji kod 18 (60%) bolesnika, zatim slede srčana oboljenja kod 17 (56,6%), pušenje cigareta kod 13 (43,3%), hiperholesterolemija kod 9 (30%) i šećerna bolest kod 7 (23,3%). U bolesnika kod kojih su nađena srčana oboljenja najučestaliji je infarkt miokarda kod 9 (56,2%), kod 5 (29,4%) bolesnika registrovani su poremećaji atrioventrikularnog sprovođenja drugog i trećeg stepena, i kod 3 (17,6%) bolesnika atrijska fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom.

Zaključak: Rezultati rada ukazuju da su akutni infarkt miokarda i poremećaji atrioventrikularnog sprovođenja drugog i trećeg stepena, atrijska fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom, jatrogena hipotenzija, kao i tradicionalni faktori rizika za aterogenezu sa značajnim uticajem na prezentaciju infarkta mozga u graničnoj vaskularizacionoj oblasti arterije cerebri medije.

Ključne reči: infarkt mozga, srčana oboljenja, faktori aterogeneze.

UVOD

Na osnovu brojnih epidemioloških studija, kardiovaskularne bolesti, posebno koronarna bolest i cerebrovaskularna bolest, jesu glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta stanovništva, i jedan od najvažnijih socijalno medicinskih problema [1]. Prema svetskim statistikama cerebrovaskularne bolesti se nalaze na trećem mestu morbiditeta i mortaliteta, odmah posle malignih i kardiovaskularnih oboljenja [2]. Srčane bolesti kao što su koronarna bolest srca, kongestivna srčana insuficijencija, hipertrofija leve srčane komore i srčane aritmije udvostručavaju rizik za nastanak moždanog udara. Ishemijski moždani udar (IMU) predstavlja vodeći uzrok obolavanja u svetu, treći je uzrok smrti u razvijenim zemljama, i drugi uzrok smrti u svetu uopšte [3, 4]. Rizik od moždanog udara postaje dvostruko veći u slučaju ranijeg oboljenja koronarnih arterija, odnosno četiri puta veći u osoba sa postojećom srčanom manom [5]. Savremena neuropatološka ispitivanja ukazuju na dva različita infarkta mozga u graničnoj supratentorijalnoj oblasti: 1) infarkt mozga kortikalne granične oblasti između arterije cerebri medije (ACM), arterije cerebri anterior (ACA) i arterije cerebri posterior (ACP) i 2) in-

farkt subkortikalne granične oblasti između dubokih i površnih grana ACM [6,7]. Važno je istaći da su srčana oboljenja jedan od glavnih faktora rizika za nastanak ishemijske bolesti mozga na koji se može u znatnoj meri uticati, i zato treba blagovremeno preduzeti adekvatno lečenje kako ne bi došlo do pojave ishemijske bolesti mozga, i merama sekundarne prevencije sprečiti ponovno javljanje ove bolesti [4].

CILJ RADA

Ispitati udruženost pojedinih faktora rizika aterogeneze i srčanih oboljenja sa infarktima mozga graničnih zona vaskularizacije oblasti arterije cerebri medije.

MATERIJAL I METODE

U studiju je bilo uključeno 30 selekcioniranih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti 47 - 79 (\pm 62,3 godina) i 18 (60%) muškog pola starosti 43 - 79 (\pm 58,7 godina). Inkluzioni kriterijum za uključivanje u studiju bio je postojanje infarktne lezije u unapred de-

finisanoj graničnoj vaskularizacionoj oblasti arterije cerebri medije.

Razmatrana su dva tipa infarkta granične zone. Kortikalni infarkt prednje granične oblasti između ACM-ACA, kortikalni infarkt zadnje granične oblasti između ACM-ACP, i subkortikalni granični infarkt između dubokih i površinski grana ACM-ACM.

Za precizno određivanje vaskularne CT anatomije primenjen je atlas po Damasio [8]. Evaluacija je izvođena u mekotivnim vrednostima prozora (optimalne vrednosti: W = 120, C = 35). Po potrebi su naknadno rađene sagitalne, koronarne i multiplanarne rekonstrukcije (MPR).

Analizirani su tradicionalni faktori rizika čiji je udeo u nastanku moždanog udara definitivno potvrđen od strane Svetske zdravstvene organizacije, kao i pridružene srčane bolesti (bolest nativne mitralne valvule, stanje nakon arteficialne zamene mitralne i/ili aortne valvule, kardiomiopatije različite geneze, akutni infarkt miokarda) potvrđene od strane kardiologa. Prisustvo DM, HTA, i hiperholesterolemije dokazano je uvidom u istoriju bolesti, a na osnovu primene odgovarajuće terapije.

Akutni infarkt miokarda (AIM) dijagnostikovano je dokazom nekroze miokarda u sklopu kliničke slike koja ukazuje na ishemiju. U ovom kontekstu prisustvo porasta i/ili pada srčanog biomarkera troponina (cTn T ili I) za najmanje jednu vrednost iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti, uz postojanje simptoma ishemije, EKG promena koje ukazuju na novonastalu ishemiju (novonastala značajna promena ST segmenta i T talasa, ili novonastali blok leve grane, novonastali gubitak vijabilnosti miokarda dokazan vizualizacionim metodama) primenjeni su za dijagnostikovanje AIM [9].

Dijagnoza poremećaja srčanog ritma i provođenja postavljena je serijskim EKG zapisima ili 24. satnim Holter monitoringom srčanog ritma.

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 egzaktno 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 (Tabela 1.).

Kortikalni infarkt prednje granične oblasti između ACA - ACM, viđen je kod 11 (36.6%) bolesnika. Kortikalni infarkt zadnje granične oblasti između ACM - ACP, viđen je kod 15 (50 %) bolesnika. Subkortikalni infarkt između površinske i duboke grane a. cerebri medije ACM - ACM, viđen je kod 4 (13,4%) bolesnika (Tabela 2.).

Za najveći broj bolesnika dobijeni su anamnestički podaci o arterijskoj hipertenziji kod 18 (60%) bolesnika, slede srčana oboljenja kod 17 (56.6%) bolesnika, pušenje cigareta kod 13 (43.3%) bolesnika, hiperholesterolemija kod 9 (30%) bolesnika, i šećerna bolest kod 7 (23.3%) bolesnika (Tabela 3.).

Među srčanim oboljenjima najučestaliji je bio akutni infarkt miokarda (AIM) sa hipotenzijom kod 9 (56.2%) bolesnika, zatim poremećaji srčanog sprovođenja (AV blok drugog i trećeg stepena) kod 5 (29.4%) bolesnika, i atrijska fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom kod 3 (17.6%) bolesnika. Kod dva (11.7%) bolesnika lečenih pod kliničkom slikom hipertenzivne encefalopatije nakon

administrirane antihipertenzivne terapije (blokatori kalcijumovih kanala i blokatori alfa receptora), kao i kod jednog (5.8%) bolesnika za vreme operacije kao rezultat nastanka akutne sistemske hipotenzije razvili su se pozitivni neurološki znaci koji su trajali duže od 24 časa, a na CT pregledu kod ovih bolesnika viđeni su infarkti u graničnoj zoni arterije cerebri medije (Tabela 3.).

DISKUSIJA

Brojne epidemiološke studije saopštavaju da su kardiovaskularne bolesti, posebno koronarna i cerebrovaskularna bolest, glavni uzrok mortaliteta i morbiditeta stanovništva, i jedan od najvažnije prisutnih socijalno medicinskih problema. U našoj studiji prosečna starost bolesnika iznosila je 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 [1].

Klasična neuropatološka ispitivanja opisuju dva različita supratentorijalna infarktna granična polja: 1) između kortikalnih područja ACA, ACM i ACP; i 2) u bazalnim ganglijama i regiji centruma semiovale (6). Približno 9% infarkta mozga pripada infarktima granične zone. Međutim, pojedini autori opisuju i procenat koji ne prelazi 2% od svih akutnih infarkta mozga [7].

Danas je poznato da arterijska hipertenzija predstavlja najvažniji faktor rizika za sve podtipove moždanog udara i moždanog krvarenja, te da njeno postojanje povećava verovatnoću nastanka moždanog udara za pet puta prema Framinghamskoj studiji [10,11]. Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da je arterijska hipertenzija bila veoma zastupljena bez obzira na lokalizaciju infarkta mozga. Od ukupno 30 (100%) bolesnika arterijsku hipertenziju je imalo 18 (60%).

Diabetes melitus (DM) predstavlja takođe značajan faktor rizika za pojavu moždanog udara, koronarne i periferne vaskularne bolesti, a po nekim autorima povišene vrednosti glikemije doprinose težoj kliničkoj slici i lošijem ishodu [12]. DM kao faktor rizika za ishemijsku bolest mozga u našem ispitivanju imalo je 7 (23,3%) bolesnika. U većini evropskih i severnoameričkih zemalja dobijeni su dokazi da dijabetes predstavlja faktor rizika za sve tipove cerebrovaskularne bolesti, a posebno subkortikalne infarkte u slučajevima kada je udružen sa hipertenzijom [13, 14]. Ova istraživanja podržavaju i naš rezultat istovremenog prisustva više rizičnih faktora kod bolesnika sa infarktima mozga granične supratentorijalne lokalizacije.

Značaj povišenog nivoa holesterola u krvi i dalje je predmet istraživanja. Iako je dokazano da povišene vrednosti lipidnih materija (holesterola, triglicerida i LDL lipoproteina) predstavljaju značajan faktor rizika za pojavu ateroskleroze i koronarne srčane bolesti, to nije dokazano i za moždani udar [15]. Ipak, terapija statinima značajno smanjuje rizik od moždanog udara u pacijenata sa aterosklerozom [16], što je i prikazano u nekoliko meta-analiza [17]. Povišene vrednosti holesterola kao važnog faktora rizika koji potencira aterogenezu bile su prisutne kod trećine 9 (30 %) naših bolesnika.

Pušenje duvana predstavlja faktor rizika za sve manifestacije ateroskleroze - koronarnu srčanu bolest,

okluzivnu bolest perifernih arterija, i za cerebrovaskularnu bolest. U odnosu na godine starosti najveći rizik od moždanog udara za pušače je od 45-64 godine, i potom opada [18]. Naše istraživanje je pokazalo da naviku pušenja cigareta ima skoro polovina 13 (43,3%) bolesnika sa infarktom mozga.

Vrlo rano je saopšteno da infarkt miokarda može predstavljati značajan predisponirajući faktor u nastanku poremećaja cerebralne cirkulacije [1]. U uslovima narušene hemodinamike usled umanjenja minutnog volumena i levostrane srčane insuficijencije nastaju karakteristični znaci opšteg i/ili regionalnog cerebralnog trpljenja usled hipoksije [7]. Osobe koje imaju bilo kakvo simptomatsko ili asimptomatsko srčano oboljenje, bez obzira na vrednosti krvnog pritiska imaju dvostruko veći rizik za razvoj ishemijskog moždanog udara od osoba koje nemaju srčanih problema.

Akutni infarkt srca, naročito transmuralni infarkt prednjeg zida, često se javlja udruženo sa moždanim udarom. Slično je pokazano i za elektrokardiografski i ehokardiografski dokazanu hipertrofiju leve komore. Naime, njeno prisustvo povećava rizik od moždanog udara za 2,3 puta u osoba oba pola [19].

Analizom baze podataka iz John Hopkins bolnice za kardiohirurgiju u kojoj su svi bolesnici praćeni prospektivno, dobijeni su vrlo informativni dokazi vezani za nastanak moždanog udara u ovom miljeu [20]. Kod 74% bolesnika je registrovan moždani udar na dan realizovanja operativnog zahvata, i kod 91% unutar prvih 3 dana nakon operacije, što podržava činjenicu o neposrednoj vezanosti i međuzavisnosti moždanog udara i operativne procedure. Moždani udar u ovoj grupi utvrđen je kod 214 bolesnika (3,6%), a neurovizualizacioni nalaz je pokazao akutnu infarkciju kod 72%. Čak četvrtina ovih

Tabela 1. Prosečna polna i starostna struktura bolesnika sa infarktom mozga u graničnoj kortikalnoj oblasti arterije cerebri medije

Pol	\bar{x}	Broj	%
Muški	58,7	18	60
Ženski	62,3	12	40
Ukupno		30	100

Tabela 2. 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

Tabela 3. Udruženosť srčanih oboljenja i pojedinih faktora aterogeneze sa infarktima graničnih zona vaskularizacione oblasti arterije cerebri medije

Faktori rizika	Broj	%	Lokalizacija infarkta mozga		Fišerova egzaktna verovatnoća
			ACM-ACA I ACM-ACM (N=15)	ACM-ACP (N=15)	
HTA	18	60.0	10	8	0.710
DM	7	23,3	5	2	0.390
Srčana oboljenja	17	56,6	10	7	0.710
AIM	9	56.2	4	5	1.000
Atrijalna fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom	3	17.6	2	1	1.000
AV blok drugog i trećeg stepena	5	29.4	4	1	0.330
Jatrogena hipotenzija	3	17.6	1	2	1.000
Hiperholesterolemija	9	30.0	6	3	0.427
Pušenje cigareta	13	43,3	7	6	1.000
Bez faktora rizika	2	6,0	0	2	0,483

moždanih udara bila je u graničnim poljima.

U našoj grupi ispitanika raznorodna srčana oboljenja - bolest nativne mitralne valvule, stanje nakon arteficialne zamene mitralne i/ili aortne valvule, kardiomiopatije različite geneze, registrovana su u visokom postotku (56 %) što je saglasno sa literaturnim podacima drugih studija. Najčešći među srčanim oboljenjima u našoj kohorti bio je akutni infarkt miokarda koji je bio praćen sistemskom hipotenzijom, što je opservacija i drugih autora [21]. Međutim, mi smo notirali i tri slučaja jatrogene hipotenzije kod bolesnika koji su inicijalno lečeni zbog hipertenzivne encefalopatije, što ukazuje na širi aspekt problema sistemske arterijske hipotenzije, unutar kog se ne sme zanemariti ni jatrogena komponenta.

Statističkom obradom podataka naših bolesnika, nijedan faktor rizika, niti srčano oboljenje se nisu izdvojili po svom uticaju na nastanak infarkta mozga granične oblasti. Ovi rezultati sugerišu da smanjeni perfuzioni pritisak u graničnim zonama mozga u stanjima sistemske hipotenzije i koronarne obstrukcije povećava osetljivost ovih moždanih zona prema ishemiji, što rezultira infarktom mozga. Verovatno su infarkti mozga posledica sinergizma i složene međuzavisnosti hemodinamskog uticaja hipo i hipertenzije, poremećaja srčanog ritma i provođenja, neadekvatnog dotoka krvi u koronarne arterije. Ovo zapravo naglašava potrebu blagovremenog skrininga faktora rizika radi prevencije nepovoljnog, često i fatalnog ishoda ovih bolesnika.

ZAKLJUČAK

Rezultati rada ukazuju da su akutni infarkt miokarda, atrioventrikularni blokovi sprovođenja drugog i trećeg stepena, atrijalna fibrilacija sa sporim komorskim odgovorom, jatrogena hipotenzija, kao i tradicionalni faktori rizika za aterogenezu, sa značajnim uticajem na prezentaciju infarkta mozga u graničnoj supratentorijalnoj vaskularizacionoj oblasti, što imperativno nalaže preventivnu strategiju i lečenje ovih predisponirajućih stanja.

LITERATURA

1. 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.
2. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths, United States 1994. Monthly Vital Statistics Report 1995; 43:13.
3. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.]
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ishemijski moždani udar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd: AZUS; 2011.
5. Wolf PA, Agustino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Bolita R. et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991, 22; 312.
6. Isabelle Momjian-Mayor, Jean-Claude Baron. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. *Stroke*. 2005; 36: 567-57.
7. Rajiv Mangla, B. Kolar, Jeevak Almast, Sven E. Ekholm. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristic, *RadioGraphics* 2011; 31:1201-1214.
8. Damasio H. A computed tomographic guide to identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 1983; 40: 132-42.
9. Thygesen K, Alpert JS, White H on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2173 - 2188.
10. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-276.
11. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996;313:147.
12. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44:1500-1504.
13. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1961-1968.
14. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD.: An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Bio-mark Med*. 2010 Aug;4(4):601-9.

15. Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;117:596 - 606.
16. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2902-9.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366: 1267-78.
18. Eliasson Bet al, Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res* 2001;3(3):249-55.
19. Shaper AG, Philips AN, Pook SJ, Walker M, et al. Risk factors for stroke in middle aged British men. *Br Med J* 1991;302:1111-23.
20. Salazar JD, Wityk RJ, Grega, MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, Baumgartner WA. Stroke After Cardiac Surgery: Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1195-202.
21. Derdeyn CP, Knosla A, Videen TO, Fritsch SM, et al. Severe hemodynamic impairment and border zone region infarction. *Radiology* 2001; 220 :195-200.

ENGLISH

BORDER ZONE STROKE WITHIN THE CEREBRAL MEDIAL ARTERY VASCULAR TERRITORIES AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Mitrović Vekoslav 1, Lazić Snežana 2, Marić Radmil 3, Čosović-Ivanović Jelena 3, Prodanović Verica 3

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

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

3 University Hospital Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SUMMARY

Introduction: During the course and development of diverse cardiological diseases different central nervous system complications may develop. These are most frequently related to the nature of the cardiovascular entity itself.

Aim: To evaluate the association between atherogenesis factors and border zones strokes within the cerebral medial artery vascularization territories.

Methods: In total 30 patients were enrolled in the study. Stroke diagnosis was based according to clinical and neurological examination and brain CT findings. The study analyzed risk factors correspondingly to World Health Organization criteria.

Results: In majority of patients (18; 60%) arterial hypertension was diagnosed. Additionally, following condition and risk factors were identified: cardiological diseases (17; 23.3%), cigarette smoking (13, 43.3%), hypercholesterolaemia (9; 30%) and diabetes (7; 23.3%). In the group with cardiological diseases most frequent was myocardial infarction (9; 56.2%), AV block II and III (5, 29.4%), atrial fibrillation with slow ventricular response (3; 17.6%).

Conclusion: Results of the study point to conclusion that myocardial infarction, AV block II and III, atrial fibrillation with slow ventricular response, iatrogenic hypertension and traditional risk factors for atherogenesis significantly influences presentation of the border zone strokes within the cerebral medial artery vascularization territories.

Key words: stroke, cardiological diseases, atherogenesis factors