

UNIVERSITATEA „LUCIAN BLAGA” SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ „VICTOR PAPILIAN”

EVALUAREA ULTRASONOGRAFICĂ ÎN MODUL B
A AXULUI CAROTIDIAN
ÎN INFARCTUL CEREBRAL SUPRATENTORIAL

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Îndrumător științific:

Prof. Univ. Dr. MARCEL PEREANU

Doctorand:

Dr. CĂTĂLIN COSMIN MUTU

Cuprins

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I Particularități anatomice ale circulației cervico-cerebrale	1
CAPITOLUL II Fiziologia și fiziopatologia circulației cerebrale	3
CAPITOLUL III Ateroscleroza arterelor cerebrale	8
3.1 Definiții	9
3.2 Factorii etiologici ai aterosclerozei	10
3.3 Patogeneza aterosclerozei	17
3.3.1 Evoluția aterosclerozei	17
3.3.2 Leziunea peretelui arterial	18
3.3.3 Ipoteze patogenetice	19
3.4 Stadializarea leziunilor aterosclerotice	24
CAPITOLUL IV. Infarctul cerebral supratentorial	30
4.1 Definiție, epidemiologie, etiologie, factori de risc, patogenie	30
4.2 Tipurile de ischemie cerebrală	34
4.3 Fazele evolutive ale ischemiei cerebrale	35
4.4 Clinica infarctelor cerebrale supratentoriale	39
4.5 Clasificarea infarctelor cerebrale supratentoriale	43
CAPITOLUL V Ultrasonografia arterelor cervicale	45
5.1 Principii generale	45
5.2 Examinarea ultrasonografică	49
5.3 Grosimea intimă-medie	51
5.4 Plăcile aterosclerotice	53
5.5 Stenozele carotidiene	55

PARTEA DE CERCETARE PERSONALĂ

CAPITOLUL VI Motivația cercetării	60
6.1 Premizele lucrării	60
6.2 Motivația lucrării	61
CAPITOLUL VII Obiectivele cercetării	62
7.1 Scopul lucrării	62
7.2 Obiectivele cercetării	62
CAPITOLUL VIII Material și metodă de lucru	63
8.1 Pacienții și designul studiului	63
8.2 Managementul datelor	64
8.3 Analiza statistică	66
CAPITOLUL IX Rezultate	71
9.1 Prezentarea sinoptică și analiza omogenității loturilor studiate	71
9.2 Rezultate și analiză de studiu	76
9.2.1 Date demografice	76
9.2.2 Rezultate factori de risc	81

9.2.3 Subtipuri de infarct cerebral	99
9.2.4 Rezultate indice de grosime intimă-medic	122
9.2.5 Rezultate morfologia plăcii de aterom	161
9.2.6 Rezultate stenoza carotidiană	173
9.3 Rezultate și analiză lot martor	183
9.3.1 Date demografice	183
9.3.2 Rezultate factori de risc	187
9.3.3 Rezultate indice de grosime intimă-medic	195
9.3.4 Rezultate morfologia plăcii de aterom	205
9.3.5 Rezultate stenoza carotidiană	207
9.4 Calculul riscului relativ de infarct cerebral	209
9.4.1 Analiză factori de risc	209
9.4.2 Analiză indice de grosime intimă-medic	213
CAPITOLUL X Discuții	217
CAPITOLUL XI Concluzii	224
CAPITOLUL XII Originalitate și contribuții inovative ale tezei.....	227
CAPITOLUL XIII Bibliografie	228
Anexe	240

Cuvinte cheie: infarctul cerebral, ateroscleroza, subtipuri de AVC, ultrasonografia arterelor cervicale, indicele de grosime intimă-medic, IMT

REZUMAT

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una dintre cauzele principale de morbiditate și mortalitate pe plan mondial, prima cauză de morbiditate și dizabilitate pe termen lung în Europa, a doua cauză de apariție a demenței și cea mai frecventă cauză de epilepsie la vârstnici. După bolile cardiovasculare și cancer, accidentul vascular cerebral reprezintă a treia cauză de deces.

Această lucrare dorește, prin informațiile pe care le aduce, să sublinieze importanța examinării ultrasonografice a arterelor cervico-cerebrale atât în scop profilactic la persoanele ce prezintă factori de risc, cât și în cadrul unei evaluări diagnostice cât mai complete a pacienților cu AVC ischemic.

Teza de doctorat se compune din două părți: o parte generală care conține cinci capitole și o parte de cercetări personale, care cuprinde șapte capitole.

Capitolul I prezintă particularități anatomice ale circulației cervico-cerebrale, insistând asupra sistemelor arteriale anastomotice.

Capitolul II prezintă date generale și informații actualizate despre fiziologia și fiziopatologia circulației cerebrale.

În capitolul III sunt prezentate definiția, factorii etiologici, patogenia și stadializarea leziunilor aterosclerotice, concentrându-mă pe ateroscleroza arterelor cerebrale.

Capitolul IV prezintă condensat etiopatogenia, evoluția și aspectele clinice ale infarctelor cerebrale. Sunt prezentate și cele mai actuale și mai utilizate clasificări pe subtipuri ale infarctului cerebral.

În capitolul V sunt prezentate principiile examinării ultrasonografice a arterelor cervico-cerebrale și indicatorii de bază urmăriți în cursul examinării.

În partea de cercetare personală sunt prezentate motivația și obiectivele cercetării noastre, aspectele legate de materialul și metoda de lucru. Am rezervat un spațiu amplu capitolelor dedicate analizei rezultatelor și discuțiilor. Capitolele XI și XII prezintă concluziile cercetării efectuate și contribuțiile originale și inovative ale tezei, propunând în final și un algoritm de evaluare și prevenție a infarctului cerebral la pacienții cu factori de risc vascular.

Studiile internaționale au arătat o mare variabilitate geografică a incidenței subtipurilor de AVC, dependentă probabil de factorii de risc specifici regiunii analizate.

Studiul mai amănunțit al impactului factorilor de risc vasculari specifici zonei noastre asupra heterogenității AVC nu poate decât să fie de ajutor în înțelegerea și implicit diminuarea morbidității și mortalității populației din Romania.

Obiectivul global al lucrării de față a fost acela de a stabili existența unei relații între markerii de afectare vasculară aterosclerotică evidențiabili prin explorarea ultrasonografică a arterelor cervicale și patternul accidentelor vasculare cerebrale ischemice apărute în rândul populației.

Având în vedere aspectele menționate anterior, studiul de față și-a propus următoarele obiective:

1. Determinarea incidenței subtipurilor de AVC ischemic conform clasificărilor TOAST și Bamford/Oxfordshire în rândul pacienților din aria noastră geografică.
2. Determinarea profilului factorilor de risc și identificarea celor implicați semnificativ statistic în apariția fiecărui subtip de AVC în parte.
3. Studiul comparativ al valorilor indicelui IMT carotidian în diferitele subtipuri de AVC ischemic.
4. Studiul indicelui IMT carotidian ca marker de afectare vasculară.
5. Stabilirea unei corelații între indicele IMT carotidian și gradul stenozei arterei carotide interne la pacienții cu accident vascular cerebral.
6. Analiza rolului predictiv al creșterii indicelui IMT carotidian în apariția AVC ischemic.

Pentru atingerea scopurilor menționate am realizat un studiu analitic, observațional, prospectiv de tip caz-martor pe 607 pacienți (430 pacienți cu AVC ischemic și 177 pacienți fără AVC ischemic) internați în Clinica de Neurologie Sibiu în perioada 01.01.2008 - 31.12.2009, asociat cu studiul descriptiv al celor 2 loturi.

La pacienții luați în studiu am urmărit aspectele demografice, prezența și frecvența factorilor de risc care sunt asociați cu creșterea riscului relativ de apariție a AVC-ului ischemic, frecvența subtipurilor de AVC ischemic conform clasificărilor TOAST și Bamford/Oxfordshire.

Am evaluat ultrasonografic indicele IMT la nivelul arterei carotide bilateral, morfologia și grosimea plăcilor de aterom ipsilaterale cu accidentul vascular cerebral, precum și gradul stenozei arteriale consecutive prezenței acestora la nivelul arterei carotide interne; încercând să evidențiez corelații între prezența factorilor de risc, subtipul de AVC ischemic, indicele IMT carotidian, morfologia plăcilor aterosclerotice și gradul stenozei carotidiene.

De asemenea am încercat să identific existența unei corelații între creșterea indicelui de grosime intimă-medie carotidiană și creșterea riscului relativ de apariție a AVC ischemic.

Datele obținute au fost analizate comparativ cu un lot martor și descriptiv în cadrul loturilor.

Lotul de studiu a fost compus din 430 de pacienți cu infarct cerebral supratentorial, internați în perioada dată, la care am efectuat inventarul factorilor de risc vascular, încadrarea întru-un subtip de AVC și examenul ultrasonografic al axului carotidian, informațiile obținute fiind înregistrate într-o fișă personalizată a pacientului.

Lotul martor a fost compus din 177 de pacienți fără infarct cerebral, internați în perioada dată, la care am efectuat inventarul factorilor de risc vascular și examenul ultrasonografic al axului carotidian, informațiile obținute fiind înregistrate într-o fișă personalizată a pacientului.

Cele două loturi au fost omogene, fără diferențe semnificative privitor la: mediul de proveniență, distribuția pe sexe și pe categorii de vârstă.

Factorii de risc urmăriți au fost: fumatul, consumul de alcool (nu/da/ocazional), hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, fibrilația atrială, infarctul miocardic în antecedente și AVC-ul în antecedente.

Datele paraclinice urmărite au fost: tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, colesterolul, trigliceridele și glicemia la internare.

Examinarea ultrasonografică a axului carotidian a fost efectuată cu un aparat ESAOTE MYLAB 50. Au fost evaluate arterele carotidă comună, carotidă externă și carotidă internă segmentul cervical bilateral, precum și artera oftalmică la cazurile în care a fost necesar pentru precizarea diagnosticului ultrasonografic.

Indicatorii urmăriți în cadrul examinării ultrasonografice au fost: măsurarea indicelui IMT carotidian, grosimea și morfologia plăcii de aterom, aprecierea gradului de stenoză arterială.

Încadrarea infarctelor cerebrale în subtipuri s-a făcut pe baza a două clasificări.

Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxfordshire (1991) infarctele cerebrale au fost împărțite în 4 subtipuri:

- TACI = infarct total în circulația anterioară sau complet
- PACI = infarct parțial în circulația anterioară sau incomplet
- LACI = infarct lacunar
- POCI = infarct în circulația posterioară

Conform clasificării etiopatogenice TOAST (1993), infarctele cerebrale au fost împărțite în 5 subtipuri:

- LAA = Macroangiopatie sau ateroscleroza arterelor mari
- SAA = Microangiopatie sau ocluzia arterelor mici
- CE = Cardioembolism
- OE = AVC de altă etiologie determinată
- UE = AVC de etiologie neprecizată sau concomitentă.

Pe baza informațiilor prezente în fișa de cercetare a pacientului a fost creată o bază de date care a fost utilizată pentru prelucrarea statistică. Prelucrarea statistică s-a făcut cu programul IBM SPSS Statistics versiunea 19.

La descrierea statistică a celor două loturi am folosit analiza univariată și analiza stratificată a datelor care ține cont de parametrii demografici generali ai lotului studiat. Diferențele dintre cele două loturi au fost analizate cu funcția t-test. La analizele de corelație am folosit coeficientul de corelație Pearson. Pentru factorii de risc semnificativi am folosit analiza bivariată și multivariată și au fost calculate “odds ratio” cu limite de confidență de 95% și p-value. Nivelul de semnificație statistică a tuturor testelor statistice efectuate a fost fixat la un p-value = 0,05.

Studiul a urmărit trei aspecte majore: incidența subtipurilor de infarct cerebral la populația studiată, analiza factorilor de risc vascular și analiza indicelui de grosime intimă-medie prin prisma riscului de apariție a AVC.

Distribuția pacienților conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxfordshire de AVC este redată în tabelul de mai jos.

Subtipul Bamford	Număr pacienți	Frecvență
Infarct total în circulația anterioară(TACI)	25	5,81%
Infarct parțial în circulația anterioară (PACI)	199	46,28%
Infarct lacunar (LACI)	121	28,14%
Infarct în circulația posterioară (POCI)	85	19,77%
TOTAL	430	100%

Distribuția pacienților conform clasificării etiopatogenice TOAST de AVC este redată în tabelul de mai jos.

Subtipul TOAST	Număr pacienți	Frecvență relativă
Ateroscleroza arterelor mari (LAA)	136	31,63%
Ocluzia arterelor mici (SAA)	107	24,88%

Cardioembolism (CE)	48	11,16%
Altă etiologie (OE)	6	1,4%
Etiologie neprecizată sau concomitentă (UE)	133	30,93%
TOTAL	430	100%

Calculul **riscului relativ de apariție a infarctului cerebral la care se expun pacienții care prezintă anumiți factori de risc vascular** a fost unul dintre obiectivele acestui studiu.

Pentru calcularea riscului relativ am determinat distribuția factorilor de risc la toți pacienții examinați, dar și pe fiecare lot în parte, urmărind prezența sau absența accidentului vascular cerebral ischemic.

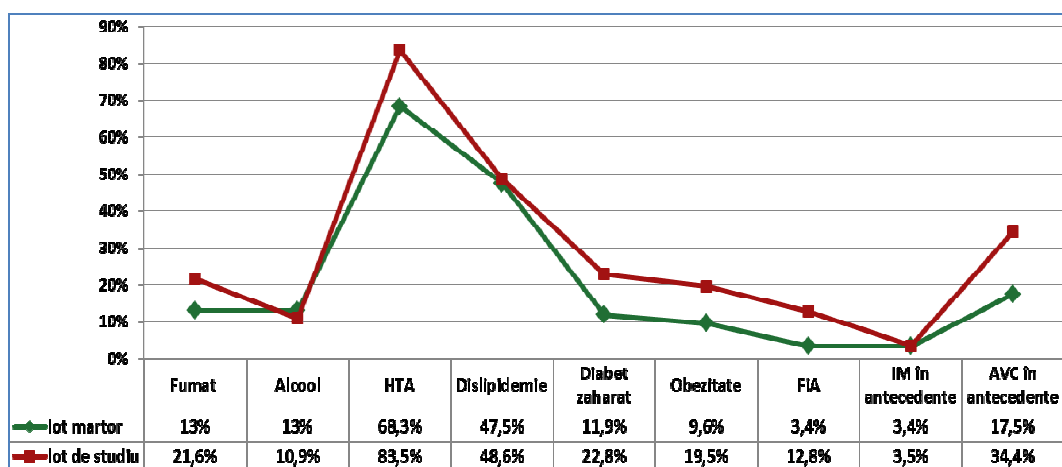


Fig. 9.186 Distribuția factorilor de risc între loturile studiate

Pentru a determina asocierea dintre fiecare factor de risc și probabilitatea de apariție a AVC ischemic am calculat raportul cotelor (odds ratio = probabilitatea de a suferi AVC raportată la probabilitatea de a nu suferi AVC la pacienții expuși factorului de risc).

În final, riscul relativ de apariție a AVC la pacienții expuși la un anumit factor de risc dependent și independent de prezența celorlalți factori de risc vasculari este sintetizat în tabelul următor.

Factor de risc		OR (dependent)	OR (independent)
Fumat		1,85	2,27
Alcool	ocazional	1,27	-
	crescut	0,93	-
HTA		2,34	1,99
Diabet zaharat		2,19	2,01

Dislipidemie	1,04	-
Obezitate	2,28	1,99
Fibrilație atrială	4,18	4,55
AVC în antecedente	2,47	2,43
IM în antecedente	1,03	-

Calculul **riscului relativ de apariție a infarctului cerebral la care se expun pacienții care prezintă creșterea peste valorile normale a indicelui IMT** a fost un alt obiectiv al acestui studiu.

În studiul nostru creșterea indicelui IMT la pacienții cu AVC a avut o sensibilitate diagnostică de 95,3%. Neajunsul utilizării sale ca test diagnostic de predicție a apariției AVC este dat de specificitatea de 13%, asociată cu o rată crescută a rezultatelor fals pozitive. Ca test diagnostic, creșterea IMT peste valorile normale are o valoare predictivă pozitivă pentru apariția ulterioară a AVC de 27,8%.

Creșterea valorii indicelui IMT peste valoarea normală produce o creștere a riscului de apariție a AVC ischemic de aproximativ 3x (OR = 3,0617; CI 95%: 1,635 - 5,733).

Astfel, în studiul nostru, fiecare creștere cu 0,1 mm peste valoarea normală a indicelui IMT produce o creștere proporțională a riscului relativ de apariție a AVC, așa cum se observă în tabelul de mai jos.

Creșterea IMT	OR	Interval de Confidență 95%	
		Limita inferioară	Limita superioară
0,9-1 / <0,9 mm	1,92	0,934	3,933
1-1,1 / <0,9 mm	1,99	1,035	3,825
1,1-1,2 / <0,9 mm	2,36	1,253	4,43
1,2-1,3 / <0,9 mm	2,67	1,431	4,992
1,3-1,4 / <0,9 mm	2,79	1,496	5,216

Concluziile studiului au fost:

1. Conform clasificării etiopatogenice TOAST incidența subtipurilor de AVC la pacienții din județul Sibiu a fost următoarea: ateroscleroza vaselor mari 31,63%, cardioembolism 11,16%, ateroscleroza vaselor mici 24,88%, alte etiologii 1,4%, etiologie nedeterminată sau multiplă 30,93%. Valorile se suprapun peste cele din literatura de specialitate, excepție

făcând AVC de etiologie nedeterminată cu incidență mai mare la noi probabil datorită eficienței diagnostice scăzute specifice regiunii noastre.

2. Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxfordshire incidența subtipurilor de AVC a fost următoarea: infarct cerebral lacunar 28,14%, infarct cerebral anterior parțial 46,28%, infarct cerebral anterior total 5,81%, infarct cerebral posterior 19,77%.
3. Cel mai frecvent factor de risc vascular întâlnit la pacienți a fost hipertensiunea arterială (83,5%), urmat de dislipidemie (48,6%), AVC în antecedente (34,4%), diabetul zaharat (22,8%), fumat (21,6%), obezitate (19,5%), fibrilație atrială (12,8%), consumul crescut de alcool (10,9%) și infarctul miocardic în antecedente în 3,5% din cazuri. Această distribuție este similară datelor publicate în literatură, excepție făcând fibrilația atrială cu incidență aproape dublă la pacienții din studiul nostru.
4. Fumatul ($p = 0,038$) și fibrilația atrială ($p < 0,001$) au fost factorii de risc care au contribuit semnificativ statistic la încadrarea pacienților în diferitele subtipuri TOAST de AVC.
5. Fibrilația atrială ($p = 0,033$) a fost singurul factor de risc cu contribuție semnificativă statistic la încadrarea pacienților în diferitele subtipuri Bamford/Oxfordshire de AVC.
6. Factorii de risc care au determinat o creștere a riscului relativ pentru apariția AVC au fost în ordinea importanței: fibrilația atrială ($OR=4,55$), AVC în antecedente ($OR=2,43$), fumatul ($OR=2,27$), diabetul zaharat ($OR=2,01$), hipertensiunea arterială ($OR=1,99$) și obezitatea ($OR=1,99$).
7. În lotul studiat consumul ocazional sau în cantitate mică de alcool a fost asociat cu o creștere ușoară a riscului relativ de apariție a AVC ($OR=1,27$), în timp ce consumul crescut s-a asociat cu o reducere ușoară a riscului ($OR=0,93$).
8. Media valorilor indicelui IMT a fost mai mare la pacienții cu AVC comparativ cu cei fără AVC, la nivelul axului carotidian stâng comparativ cu cel drept și la nivelul arterei carotide comune de aceeași parte cu AVC, diferența dintre valorile IMT în aceste cazuri fiind semnificativă statistic ($p=0,001$).
9. Creșterea IMT s-a asociat semnificativ statistic cu vârsta pacienților ($p < 0,0001$), genul pacienților ($p < 0,0001$), hipertensiunea arterială ($p = 0,005$) și fumatul ($p = 0,02$),

independent de prezența sau absența AVC, confirmând statutul de marker independent de afectare vasculară al indicelui IMT.

10. Asocierea dintre valoarea indicelui IMT și subtipurile de AVC a avut semnificație statistică crescută atât în cazul clasificării TOAST ($p < 0,00001$), cât și în cazul clasificării Bamford/Oxfordshire ($p = 0,021$), IMT-ul crescut corelându-se mai bine cu AVC consecutive bolii de vase mari și mai puțin cu infarctele lacunare.
11. Relația dintre valorile indicelui IMT și placa de aterom a avut semnificație statistică crescută ($p < 0,0001$), creșterea IMT fiind corelată atât cu grosimea plăcii de aterom cât și cu aspectul neomogen al acesteia, independent de prezența sau absența AVC.
12. Relația dintre valoarea indicelui IMT și gradul de stenoză a arterei carotide interne este semnificativă statistic la toți pacienții investigați ultrasonografic ($p < 0,001$), dar mai ales la pacienții cu AVC, reconfirmând astfel că riscul de AVC la pacienții cu stenoză asimptomatică a ACI este augmentat de prezența unui indice IMT crescut.
13. Creșterea indicelui IMT peste valorile normale are o valoare predictivă pozitivă pentru apariția ulterioară a AVC de 27,8%, având o sensibilitate de 95,3% și o specificitate de doar 13%.
14. Creșterea indicelui IMT peste valoarea normală produce o creștere a riscului de apariție a AVC ischemic de aproximativ 3x (OR = 3,0617; CI 95%: 1,635 - 5,733).
15. Fiecare 0,1 mm peste valoarea normală a indicelui IMT produce o creștere proporțională a riscului relativ de AVC între 1,9x și 2,8x (OR=1,92 pentru intervalul 0,9-1 mm; OR=1,99 pentru intervalul 1-1,1 mm; OR=2,36 pentru intervalul 1,1-1,2 mm; OR=2,67 pentru intervalul 1,2-1,3 mm; OR=2,79 pentru intervalul 1,3-1,4 mm).

Contribuția originală a acestei teze este dată de faptul că reprezintă prima lucrare științifică din România care a reușit să evalueze incidența subtipurilor de AVC și profilul factorilor de risc vascular specifici acestei regiuni, în contextul în care studiile internaționale arată că există o mare variabilitate geografică a incidenței subtipurilor de AVC dependentă probabil de factorii de risc specifici regiunii analizate.

Calcularea riscului relativ de apariție a AVC, indus de prezența specifică a factorilor de risc vascular în zona noastră geografică și studiul amănunțit al impactului acestor factori

asupra heterogenității AVC contribuie pozitiv la înțelegerea și implicit diminuarea morbidității și mortalității de cauză vasculară a populației din România.

În al doilea rând, obținerea unor informații cu caracter înalt predictiv pentru apariția AVC prin studiul markerilor de afectare vasculară (indicele IMT în cazul de față), utilizând examinarea ultrasonografică a sistemului arterial cervico-cerebral, reprezintă un pas important pentru orientarea serviciilor de sănătate către prevenție.

Lucrarea de față este, după știința noastră, singura cercetare din România și printre puținele studii internaționale care și-au propus să cuantifice aspectele predictive ale creșterii valorilor IMT pentru apariția accidentului vascular cerebral, prin calculul sensibilității și specificității acestui marker ca factor predictiv de AVC.

Numărul mare de subiecți cuprinși în studiu, 607 pacienți, examinarea extrem de riguroasă și de complexă a acestora, analiza detaliată și precisă a informațiilor obținute ne permite să afirmăm că această lucrare îndeplinește cerințele necesare unui studiu reprezentativ pentru populația din România.

Nu în ultimul rând, aspectul original al acestei lucrări este augmentat de crearea unui algoritm de evaluare a pacienților cu factori de risc vascular și prevenție a AVC centrat pe examinarea ultrasonografică a arterelor cervico-cerebrale, examinare relativ ieftină dar eficientă în relevarea unor markeri predictivi de morbiditate vasculară.