

Az ateroszklerózis szerepe az iszkémiás sztrók etiológiájában

Dr. May Zsolt

Kulcsszavak: Ateroszklerózis, carotis interna, aortaív, koponyaalapi verőerek

A jelenleg hazánkban népbetegségnek számító iszkémiás sztrók kóroki tényezői közül az első helyen az ateroszklerózis áll. Az ateroszklerózis mint rendszerbetegség, illetve a carotis interna, az intrakraniális artériák és az aortaív ateromatózis elváltozásai egyaránt a sztrók ellátás fókuszában állnak.

A WHO adatai szerint az agyi érbetegségekhez kapcsolódó mortalitás immár két évtizede a halálloki lista harmadik helyét foglalja el az iszkémiás szívbetegségek és a daganatos betegségek után a fejlett, valamint a fejlődő gazdasági államokban [16]. Magyarországot illetően teljes körű epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, a becsült sztrók incidenciája lassan csökkenő tendenciát mutat, jelenleg évi 40-50 000 új esetet regisztrálunk.

Az agyi érbetegségek döntő többségükben az ateroszklerózis folyamatával állnak összefüggésben, rizikófaktorai között a koszorúér-betegség, vagy a perifériás obliteratív verőérbetegség kockázati tényezőivel. Az agyi infarktus lehet kísérőbetegség, *in situ* trombózis, arterioarteriális embolizáció okozta érelzáródás, vagy kardiális embolizáció következménye.

Tekintsük át röviden, hogyan fejlődtek az iszkémiás sztrók kórokait magyarázó elméletek. Az 1940-es években igen népszerű kóroki diagnózis volt az „agyérgörcs”, amelyről azóta már csak a legtrikább ese-

tekben, elsősorban subarachnoideális vérzés másodlagos következményeként okoz infarktust. Az első jelentős áttörést 1951-ben C. M. Fisher *Arcives of Neurology and Psychiatry*-ban megjelent cikke hozta, amely carotis interna okklúziója és az azonos hemispherium iszkémiás elváltozásainak összefüggésére mutatott rá [5]. 1958-ban Wientraub és mtsai igazolták, hogy a pitvarfibrilláció a szív szerkezeti károsodása nélkül is, emboliaforrásként szolgálhat [15]. Az ezt követő években előtérbe került kardiogén sztrók teóriák [9] a Framingham Study eredményeinek közlésekor szorultak kissé háttérbe, mivel a vizsgálat egyértelműen bizonyította a nem kardiális eredetű iszkémiás sztrókok gyakori előfordulását [6]. Érdemes megjegyezni, hogy még az 1989-ben közzétett NINCDS Stroke Databank szerint is az iszkémiás sztrókok majdnem 40 %-ának eredete ismeretlen [12]. 1990-ben közzétett cikkünkben Tunick és mtsai hívták fel elsőként a figyelmet az aortaív ateroszklerotikus plakkjainak kóroki szerepére [13]. A koponyalapi artériák szűkülete, mint az iszkémiás sztrók kóroki tényezője a rászok közti jelentős eltérések



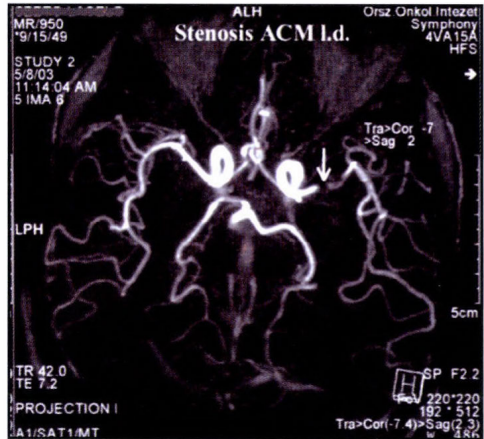
1. ábra: Exulcerált plakk kolor doppler képe

miatt, elsősorban a távolkeleti közlemények fókuszában állt.

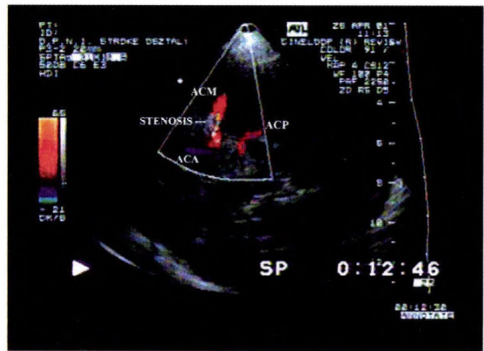
Carotis interna ateroszklerózis

Az iszkémiás sztrókok több mint felében elsődleges kórokként a carotis interna nyaki szakaszának ateroszklerotikus elváltozásai jönnek szóba. Ezen elváltozások döntő többsége a bifurkációban, az interna eredésében vagy annak kezdeti szakaszán helyezkedik el. Az ateroszklerotikus elváltozások kétféle módon okozhatnak iszkémiás sztrókot. Arterio-arteriás embolizáció útján, vagy ha az okozott szűkület nagyfokú, hemodinamikai úton („low flow infarctus”). Koponya CT vagy MR képeken az arterio-arteriás embolizáció ék alakú, kortikális, szubkortikális míg a hemodinamikai sztrók elülső-, hátsó- vagy mély határzóna infarktusként jelenik meg. Érdekes, a vártaknak elsőre talán ellentmondó tény, hogy a carotis interna elzáródások nagy része, az „elzáródás pillanatában” arterio-arteriás elzáródás útján okoz agyi iszkiémiát.

Az arterio-arteriás embolizáció rizkója szempontjából az ateroszklerotikus plakk által okozott szűkület, a plakk felszíni egyenetlenségei, az esetleges felszíni trombusképződés és a plakk stabilitása/



2. ábra: Szignifikáns jobb ACM szűkület TCCD (2.2.és 2.3)és MRA (2.1.) felvételen



3. ábra

instabilitása a meghatározó tényezők. A szűkület mértékének növekedése a szűkült szakaszon az áramlás sebességének növekedésével jár. Könnyű belátni, hogy nagyobb sebességű áramlás mellett a plakk felszínéről könnyebben sodródhatnak le mobilis részek távoli embolizációt eredményezve.

Az ECST vizsgálat angiográfiai képeinek és műtéti eredményeinek elemzéséből tudjuk, hogy a szűkület mértékének növekedésével a felszíni egyenetlenség és az appozicionális trombózis gyakorisága is nő, s mindez az ipsilaterális sztrókok számának növekedé-

sével jár. A felszíni egyenetlenség speciális formája a plakk ulcerációja [10]. A felszínen kialakult „kráterben” örvényáramok jöhetnek létre, ami a felszíni trombusz kialakulásához különösen kedvező feltételeket teremt. Egyes elméletek szerint a plakkok felszínén létrejött fekélyek egy része is plakk „felrobbanása”, azaz plakkruptura útján jön létre. Ilyenkor általában a plakk mélyebb rétegeiben létrejött vérzés tör ki a felszínre, ezáltal a plakk felszínének folytonossága megszakad, fragmentumok szakadhatnak le, illetve a szabaddá váló, endotellel nem borított, trombogén felszínen *in situ* trombozisz alakulhat ki. A plakk bevérszéséért a plakkban bekövetkező érújdonképződés a felelős. A plakkok mélyebb rétegeiben, az adventiciában a plakk növekedése során benövő vasa vasorum nem mutatja a kiserekre jellemző szokásos rétegeződést. A gyengébb érfal könnyen megreped szövetek közti vérzést hozva létre. Ez az ultrahangos és MR képeken is jól látható vérzés, még ha nem is tör ki a felszínre, a plakk tömegének növelésével a szűkület hirtelen, ugrásszerű növekedését okozhatja. A plakkokban megjelenő neovaszkularizáció jól vizsgálható kontrasztos ultrahang, illetve célzott kontrasztos MR vizsgálatokkal. Agresszív sztatinkezelés, a dohányzás elhagyása az érújdonképződést megállítja, így a plakk stabilizációjához vezet [1, 4]. A tünetképző, vagy tünetmentes nagyfokú karotissztenózisok műtéti, illetve invazív radiológiai ellátására vonatkozóan ma már a nemzetközi irányelvek egyértelmű útmutatást nyújtanak.

Tünetképző intrakraniális sztenózisok

Az intrakraniális arteriák szűkülete, bár a megoszlásban nagy a különbség az egyes rasszok között, az iszkémiás sztrókok egyik jelentős kóroki tényezője. A kaukázusi rasszhoz tartozó betegekben az összes iszkémiás sztrók esetek 6-10 %-ban,

míg a távolkeleti populációt vizsgálva 35-50 %-ban találunk szignifikáns sztenózist a tünetképző területet ellátó agyi arterián. Aspirin adása és rizikófaktorok kezelése mellett a sztrók ismétlődésének esélye igen magas, csaknem 23 % évente. Mivel ezek az erek a hagyományos műtéti technikák számára hozzáférhetetlenek, a szekunder prevencióban a katéteres beavatkozások mellett, jelentős szerep jut a megszokottól eltérő gyógyszeres terápiának. A 2005-ben befejezett WASID vizsgálat nem bizonyította a korábban gyakran alkalmazott antikoaguláns kezelés hatékonyságát a 70-99 %-os intrakraniális szűkületek kezelésében, így igen nagy jelentőséggel bírnak a nemrégiben közzétett SAMMPRIS vizsgálat gyógyszeres ágának eredményéből származó adatok [11]. A vizsgálatba olyan 30 napon belül TIA-t vagy minor sztrókot elszenvedett betegeket válogattak be akiknél az angiográfiás vizsgálatok valamelyik agyalapi arterián 70-99 %-os szűkületet bizonyítottak. Randomizáció után a betegek egyik csoportjában a kérdéses érelváltozást endovaszkuláris módszerrel kezelték (Wingspan-stent), míg a másik ágban a betegek „agresszív” gyógyszeres kezelésben részesültek. A terápia aspirinnel és clopidogrel adásával járó kettős aggregatigátlás mellett, a szisztolés vérnyomásérték 130-140 Hgmm-re csökkentését és a lipidértékek aktuális ajánlásoknak megfelelő célértékekre állítását jelentette (LDL<1.81 mmol/l). Az elsődleges végpontként megjelölt ismétlődő sztrók események számában a gyógyszeres ág javára észlelt szignifikáns különbség miatt (5,8 % vs. 14 %) a vizsgálatot idő előtt leállították. A különbség egy része ugyan a sztent ágban jelentkezett meglepően nagy számú periprocedurális szövődményből adódott, a gyógyszeres ágban észlelt 5,8 % 30 napos, illetve az átlagos 9 hónapos követség során észlelt 12 %-os morbiditás messze

a korábban felhalmozódott adatok alapján várható 10,7 %, illetve 25 % alatt maradt. A korai szövődmények alacsony számáért részben a kettős aggregációgátlás arterio-arteriás embolizáció megelőzésében bizonyított hatékonysága játszhat szerepet, de hasonlóan fontos lehet a sztatinok kísérletes eredményekből ismert plakkstabilizáló hatása. A sztatinok csökkentik a sérülékeny, így klinikailag aktív, plakkok lipidtartalmát, az érfalgyulladás mérséklék, és növelik a fibrózus elemek arányát. A fenti változások jelentősen csökkentik a plakkruptura veszélyét, ezen keresztül a klinikai események számát.

Aortaív ateroszklerózis

Az elmúlt két évtizedben került előtérbe az aortaív ateroszklerózis, mint sztrók etiológiai tényező [2, 7, 8]. Az aorta ascendens plakkjai arterio-arteriás embolizáció útján okoznak agyi iszkémiát. A kezdeti követéses vizsgálatokból nyilvánvalóvá vált, hogy a sztrók rizikó a plakk vastagságának növekedésével emelkedik, valamint, hogy önálló rizikofaktort jelentenek a meszesedést nem tartalmazó, lágy plakkok. A fentiekből következik, hogy a plakkok növekedésének megállítása a plakk stabilizációja csökkenti a rizikót, a klinikai események számát. Az elmúlt években megjelent, az aortaív plakkok méretének sztatin-kezelés melletti változását MR vizsgálatokkal követő közlemények is próbálták a pleiotrop hatásra irányítani a figyelmet. E vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a plakk növekedést eredményesen lassítja a szérumban a koleszterin szint elsősorban az LDL csökkentése. Corti és mtsai vizsgálatai igazolták, hogy önmagában a 20 mg vs. 80 mg simvastatin adagolás nem hoz szignifikáns különbséget, a hatékonyság azonos alacsony célértékek mellett hasonló [3]. A fenti vizsgálatban az MR leképezés nem csak a mell-

kasi és hasi aortára terjedt ki, de carotis bifurcatio plakkjai is mérésre kerültek. A karotis plakkok stabilizációja, az aortaív ateroszklerotikus elváltozásaihoz hasonlóan, a szérumban a koleszterinszint tartós, hatékony csökkentésével mutatott összefüggést [14]. Egy másik vizsgálat eredményei szerint, amely olyan iszkémiás sztrókot elszívott betegek szekunder prevencióját értékelte, akik aorta aszcendensében 4 mm-nél vastagabb, szoft plakkok voltak, a 7 éves követés során sztatin terápia mellett szignifikánsan magasabb volt a tünetmentes betegek száma, mint aggregációgátlás, vagy antikoguláns terápia mellett [13].

A hazánkban népbetegségnek számító iszkémiás sztrók kóroki tényezői közül az első helyen az ateroszklerózis áll. A carotis interna, az intrakraniális artériák és az aortaív ateromatózis elváltozásai az elsődleges és a másodlagos megelőzés szempontjából is nagy hangsúlyt kapnak. A karotis rekonstrukciós eljárások mellett, az aggregációgátlás, a hipertóniakezelés mellett ma már egyértelmű az agresszív sztatinkezelés haszna, amely az ateroszklerotikus elváltozás lokalizációjától függetlenül a plakk stabilizációval csökkenti az iszkémiás események gyakoriságát.

IRODALOM

- [1] Amarenco, P., Labreuche, J.: Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurology*, 2009, 8: 453.
- [2] Cohen, A., Tzourio, C., Bertrand, B.: Aortic plaque morphology and vascular events A Follow-up Study in Patients With Ischemic Stroke *Circulation*, 1997, 96: 3838-384.
- [3] Corti, R., Fuster, V., Fayad, Z.: Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46: 106-112.
- [4] Feinstein, S. B.: Contrast ultrasound imaging

- of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48: 236-243.
- [5] Fisher, C. M.: Occlusion of the internal carotid artery. *Arch. Neurol. Psychiatry.*, 1951, 65: 346-377.
- [6] Framingham Study, 1970: High prevalence of stroke of non-cardiac origin.
- [7] Hommel, M., Amarenco, G. P., Cohen, A.: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331: 1474-1479.
- [8] Kronzon, I., Tunick, P. A.: Aortic Atherosclerotic Disease and Stroke. *Circulation*, 2006, 114: 63-75.
- [9] Lewis, K. B., Criley, J. M., Ross, R. S.: Detection of left atrial thrombus by cineangiography. *Am. Heart. J.*, 1965, 70: 612-619.
- [10] Rothwell, P. M., Gibson, R., Warlow, C. P.: The interrelation between plaque surface morphology, degree of stenosis and the risk of ischaemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 2000, 31: 615-621.
- [11] SAMMPRIS Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365: 993-1003.
- [12] Sacco, R. L., Ellenberg, J. H., Mohr, J. P., Tatemichi, T. K., Hier, D. B., Price, T. R., Wolf, P. A.: Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. *Ann. Neurol.*, 1989, 25: 382-390.
- [13] Tunick, P. A., Kronzon, I.: Protruding atherosclerotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolization: a new finding seen by transesophageal echocardiography. *Am. Heart. J.*, 1990, 120: 658-660.
- [14] Yonemura, A., Momiyama, Y., Fayad, Z.: Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45: 733-42.
- [15] Weintraub, G., Sprecace, G.: Paroxysmal atrial fibrillation and cerebral embolism with apparently normal heart. *N. Engl. J. Med.*, 1958, 259: 875-87.
- [16] WHO-HFA Health for all database (HFA-DB). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2009.

Zs. May M.D.

Atherosclerosis as etiologic factor of ischemic stroke

Atherosclerosis is the most important pathophysiologic factor of ischaemic stroke—the third leading cause of death in Hungary. Atherosclerosis as pathophysiologic state, atheromatic plaques of the internal carotid arteries, intracranial vessels and the aortic arch are the main target of stroke diagnosis and therapy.

Key-words: Atherosclerosis, internal carotid artery, aortic arch, intracranial arteries

Dr. May Zsolt

1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.