

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
NEUROLOGIE**

**CORELAȚII ÎNTRE MODIFICĂRILE SEMIOLOGICE ȘI
ASPECTELE IMAGISTICE ÎN INFARCTUL BULBAR
LATERAL**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
ACAD. PROF. DR. POPA CONSTANTIN**

**Student-doctorand:
CRISTEA IONELIA**

2018

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE SAU COMUNICATE ÎN CALITATE DE AUTOR.....	3
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	4
INTRODUCERE.....	6
 PARTEA GENERALĂ.....	 11
1. EPIDEMIOLOGIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL.....	12
2. ETIOLOGIA AVC ISCHEMICE ÎN TERITORIUL VERTEBRO-BAZILAR.....	17
2.1. Embolia.....	18
2.2. Ateromatoza.....	21
2.3. Configurarea arterelor și variațiile lor de mărime.....	26
2.4. Disecția de arteră vertebrală.....	26
2.5. Arterita.....	27
2.6. Alte cauze de AVC ischemic vertebro-bazilar.....	28
3. PATOFIZIOLOGIA CELULARĂ A AVC ISCHEMICE VERTEBRO-BAZILARE.....	29
3.1. Modificări metabolice în ischemia cerebrală.....	29
3.2. Modificări hemodinamice în ischemia cerebrală.....	33
4. INFARCTUL LATERO-BULBAR.....	38
4.1. Sindromul Wallenberg-scurt istoric.....	38
4.2. Infarctul latero-bulbar-aspecte semiologice.....	43
4.2.1. Structuri anatomice-teritoriul posterior.....	43
4.2.1.1. Circulația posterioară.....	43
4.2.1.2. Simptomatologie și parte de anatomie.....	53
5. SITUAȚIA ACTUALĂ A TEMATICII.....	61

CONTRIBUȚII PERSONALE.....	68
6.CORELAȚII ÎNTRE MODIFICĂRILE SEMIOLOGICE ȘI ASPECTELE IMAGISTICE ÎN INFARCTUL BULBAR LATERAL.....	69
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	70
6.2. Pacienți și metodă.....	72
6.3. Rezultate.....	81
6.3.1. Caracteristici demografice și factori de risc.....	81
6.3.2. Trăsături clinice ale lotului studiat.....	85
6.3.3. Descoperiri angioRMN și posibile etiologii.....	101
6.3.4. Corelații clinic-imagistice.....	105
6.3.5. Prezentări de cazuri din arhiva studiată.....	119
6.4. Discuții.....	130
6.5. Concluzii.....	131
 7. BIBLIOGRAFIE.....	 133
8. ANEXE.....	151

**LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE SAU COMUNICATE
ÎN CALITATE DE AUTOR**

Cristea I, Popa C. Correlations between the semiologic changes and the imaging aspects in the lateral bulbar infarction. Journal of Medicine and Life , vol.9, 2016; 3:270-274.

<http://www.medandlife.ro/archive/300-vol-ix-iss-3-july-september-2016/general-articles-vol-ix-iss-3/758-correlations-between-the-semiologic-changes-and-the-imaging-aspects-in-the-lateral-bulbar-infarction>

Cristea I, Popa C. Spontaneous vertebral artery dissection with multiple supratentorial and infratentorial acute infarcts in the posterior circulation-Case Report. Journal of Medicine and Life, vol.9, 2016; 3:294-296.

<http://www.medandlife.ro/archive/299-vol-ix-iss-3-july-september-2016/case-presentations-vol-ix-iss-3/764-spontaneous-vertebral-artery-dissection-with-multiple-supratentorial-and-infratentorial-acute-infarcts-in-the-posterior-circulation-case-report>

A XIII-a Conferință Națională de Stroke(AVC) cu participare internațională, 20-22 octombrie 2010, "AVC ischemic cu transformare hemoragică la o bolnavă cu trombocitemie esențială"- Maria Rotaru, B.V. Rotaru, Ionelia Cristea, Maria Bejenaru

A XIII-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 20-22 octombrie 2010, "Atrofie Multisistemică-forma predominant cerebeloasă"- Maria Rotaru, B.V. Rotaru, Ionelia Cristea

A XIV-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 12-14 octombrie 2011, "Forma juvenilă de boală Moya-Moya cu AVC ischemice succesive"- Maria Rotaru, Cristina Bratiloveanu, Ionelia Cristea

A XV-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 17-19 octombrie 2012,
”Paralizie de hipoglos la o pacientă cu tireomegalie”- Maria Rotaru, Cristina Bratiloveanu,
Ionelia Cristea, Cătălina Oilă, C.M. Cojocaru

A XV-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 17-19 octombrie 2012,
”Ischemia globală tranzitorie. Considerații cu privire la efectul hipotermiei” - Ionelia Cristea,
C.M Cojocaru, C. Popa

A XVI-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 16-18 octombrie 2013,
”Sindrom coreo-atetozic la un bărbat tânăr - caz clinic”, Maria Rotaru, Cristina Bratiloveanu,
B.V. Rotaru, Ionelia Cristea

A XVI-a Conferință Națională de Stroke cu participare internațională, 16-18 octombrie 2013,
”Sindrom Wallenberg - studiu clinic și imagistic”, Ionelia Cristea, C. Popa

PARTEA GENERALĂ

Infarctul lateral bulbar este unul dintre cele mai frecvente accidente vasculare din teritoriul posterior. Manifestările clinice la debut sunt destul de nespecifice: greață, vărsături, instabilitate posturală, simptome care pot fi eronat diagnosticate de medicii de medicină de urgență și uneori simptomatologia frustă la debut poate scădea adresabilitatea pacientului către serviciile medicale. Infarctul laterobulbar nu are de cele mai multe ori un prognostic prost, echipele medicale reușind să prevină prin sondare nasogastrică, pneumoniile de aspirație și celelalte complicații cardio-vasculare prin intermediul intubării și ventilării mecanice.

În partea generală sunt trecute în revistă epidemiologia accidentelor vasculare cu mențiunea că 20% din toate accidentele vasculare se petrec în teritoriul posterior; au fost revizuite cele mai importante cauze de embolism precum și localizările lor la nivelul arborelui arterial cerebral - teritoriul posterior și a fost elaborată o sinteză despre ateromatoză ca mecanism al infarctelor din teritoriul posterior.

În capitolul Patofiziologia celulară a accidentului vascular cerebral sunt abordate modificările metabolice și hemodinamice în ischemia cerebrală. În ceea ce privește modificările metabolice au fost dezvoltate și studiate consumul cerebral de glucoză și oxigen, mecanismele moleculare și metabolice ischemice la nivel celular: neuron, substanța albă și microglie. La nivelul modificărilor hemodinamice s-a studiat fenomenul de autoreglare și modelele ischemice cerebrale focale la șoareci - modele descrise în amănunt de Kenneth M Sicard și Marc Fisher.

În capitolul patru denumit generic Infarctul bulbar lateral se face un scurt istoric al primei descrieri a acestei patologii făcută de Adolf Wallenberg împreună cu o trecere în revistă asupra activității academice a medicului – subliniindu-se importanța eponimică pe care încă o are și astăzi, în era investigațiilor imagistice, descrierea făcută de acesta în anul 1895. În subcapitolul aspecte semiologice și structuri anatomice se face descrierea anatomică a teritoriului posterior - în ceea ce privește circulația posterioară și structurile existente la acest nivel corelate cu semnele și simptomele specifice sindromului Wallenberg.

În capitolul cinci se face o sinteză a principalelor studii existente în literatură și a modului lor de abordare. Corelațiile clinico-paraclinice în ceea ce privește infarctul latero-bulbar au fost studiate de-a lungul timpului în literatura medicală începând cu 1993. Cel mai extins

studiu clinic-imagistic efectuat pe această temă este cercetarea lui J.S Kim din 2003(107) pe un lot de 130 de pacienți cu infarct latero-bulbar pur. Studii asemănătoare dar pe un număr mai mic de pacienți au fost efectuate și de Sacco et al (1993)(108) pe un lot de 33 de pacienți, de Jong S. Kim, Jay H. Lee, Dae C. Suh, Myoung C. Lee(1994)(109) pe un lot alcătuit din 33 de componenți și din nou de Jong S. Kim, Jay H. Lee, Choong G. Choi în 1998[25] un studiu pe 34 de pacienți.

În ceea ce privește frecvența de apariție a simptomelor cel mai frecvente au fost în studiul lui Kim din 2003 simptomele date de tulburările de sensibilitate 96%(în această categorie fiind incluse tulburările de sensibilitate din teritoriul trigeminal ipsilateral și contralateral, teritoriul bilateral trigeminal, tulburare de sensibilitate izolată la nivelul membrelor și corpului), ataxia în 92% din cazuri (cu ataxie a membrelor 55%), amețeală în 92% din cazuri, sdr Horner-88% din cazuri, disfagie 65%, disfonie 63%, vertigo 57%, nistagmus 56%, greață și vărsături în 52% din cazuri, cefalee la 52% din cazuri. Tipul de cefalee cel mai des întâlnit în studiul lui Kim este cefaleea din regiunea occipitală ipsilaterală urmată de cefaleea frontală. Simptome mai rare apărute în studiul lui Kim din 2003 skew deviation, diplopie, dizartrie, pareză facială, pierderea sensibilității vibratorii.

Studiile mai vechi și cu mai puțini participanți au fost efectuate pe loturi de pacienți la care, pe lângă infarctul bulbar lateral, s-au mai adăugat leziuni ischemice concomitente anterioare sau survenite în momentul debutului în special la nivel cerebelos. Rezultatele clinice obținute în acele studii sunt asemănătoare cu cele obținute în studiul lui Kim din 2003. Astfel în studiul lui Sacco din 1993 cele mai frecvente simptome ale sindromului Wallenberg au fost sindromul Horner 91%, ataxie ipsilaterală 85%, tulburare de sensibilitate termo-algică contralaterală în 85% din cazuri, ataxia mersului 70%, tulburările de sensibilitate în afara celor menționate mai sus 64%, nistagmus 61%, vertij 51%, disfagie 51%, pareză facială centrală 42%.

În 1994 același Kim efectuează un studiu de proporții mai scăzute cu 33 de pacienți care au suferit un infarct lateral bulbar dar și cu leziuni concomitente asociate la nivel cerebelos în care simptomatologia cea mai frecventă este tulburarea de sensibilitate la nivelul hemicorpului contralateral în proporție de 94%, vertij 91%, ataxie 88%, tulburare de sensibilitate la nivelul hemifetei 85%, greață, vărsături 73%, sindrom Horner 73%, nistagmus 67%, disfagie 61%, disfonie 55%. Simptome rare sunt pareza facială centrală ipsilaterală 36%, hemipareza unilaterală și contralaterală apărute într-un procent foarte mic.

Se poate observa o ușoară diferență, în ceea ce privește ponderea apariției manifestărilor clinice între studiul inițial al lui Kim cu 33 de pacienți și cel extensiv din 2003 care a fost efectuat pe 130 de pacienți, diferențe care provin pe de o parte de la diferența numerică a pacienților incluși în studiu, precum și de la criteriile diferite de selecție ale pacienților.

Sumarizând în studiul de mai jos sunt prezentate rezultatele unei cercetări efectuate pe o perioadă de patru ani, temele expuse putând fi abordate și extinse prin intermediul unor cercetări ulterioare.

Cercetarea de față aduce noutatea schimbării perspectivei de ansamblu asupra sindromului Wallenberg pornind de la corelația semiologică imagistică, deși studii pe această temă au mai fost realizate în literatura de specialitate, noutatea temei prezentate fiind delimitarea clară a pacienților în grupe clasificate după particularitățile imagistice, etiologice și comparația cu cele mai importante studii efectuate în literatura de specialitate pe acest subiect.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Pentru a materializa ipotezele de lucru propuse s-a studiat un lot de 100 de pacienți cu infarct laterobulbar - rezultatele clinice și imagistice au fost notate de autor din fișele de internare ale pacienților, examinate retrospectiv. Au fost incluși în studiu 100 de pacienți cu infarct laterobulbar înrolați în perioada 2012-2016 dintre care 56 bărbați și 44 de femei cu vârste cuprinse între 21-83 ani, vârsta medie 56,9 ani. Toți pacienții au efectuat examen general și neurologic la internare, electrocardiogramă, ultrasonografie Doppler cervico-cerebrală, RMN cerebral cu angioRMN, CT cerebral, set analize de sânge. Studiul retrospectiv a fost realizat accesând baza de date informatizată a Institutului Național de Neurologie și Boli Neurovasculare.

Criteriul de includere a pacienților în studiu s-a făcut pe baza simptomelor înregistrate în foaia de observație la internare, pacienții trebuind să aibă cel puțin două din următoarele simptome:

- vertij,
- greață/vărsătură,
- ataxia mersului,
- sindrom Claude Bernard Horner,
- disfagie,
- disfonie și
- simptomatologie senzitivă- tulburare de sensibilitate de tip termo-algic (pattern de afectare spinotalamică).

S-au exclus din studiu pacienții care au prezentat infarcte multiple concomitente infratentorial și supratentorial, care au prezentat sechele în teritoriul posterior a căror simptomatologie sechelară ar fi putut să afecteze acuratețea studiului, pacienții care au prezentat tije metalice sau cei care nu au efectuat RMN cerebral.

Iată mai jos un grafic al pacienților excluși din studiu și cauzele specifice ale excluderii din studiu.

Tabel 6.2.1. Tabel cu motivațiile pacienților excluși din studiu

Nr. Crt Pacient	Cauze de excludere
1	Tije metalice - contraindicație RMN, tablou clinic sdr Wallenberg
2	Infarcte multiple concomitente ACPdr, ACAS dr, PICA dr la pacient cu fibrilație atrială neanticoagulată, cu intervenție chirurgicală recentă pentru volvulus intestinal și infecție postoperatorie cu Clostridium difficile secundar
3	Pacientul a fost exclus din studiu datorită prezenței infarctelor cerebeloase vechi în teritoriul PICA bilateral, peduncul cerebelos mijlociu și la nivelul capului nucleului caudat bilateral

4	infarcte multiple cerebeloase, peduncul cerebelos stâng, ambii nuclei talamici dr>stg și la nivel subcortical occipital bilateral
5	infarct recent la nivelul ambelor emisfere cerebeloase, la nivelul hemibulbului stâng și leziune la nivelul cortexului occipital bilateral la un pacient cu varicelă cu debut de 14 zile
6	pacient cu multiple tare în special cardio-vasculare și leziuni sechelare parietal dreapta, lacune lenticulare bilateral, talamice bilaterale și periventriculare bilateral
7	leziune recentă instalată bulbar dreapta, la nivelul mezencefalului de partea stângă și subthalmus stânga și leziuni vechi situate la nivelul piciorului mezencefalului de partea dreaptă
8	infarct sechelar în teritoriul ACP stânga cu infarct nou la nivelul arterei cerebeloase superioare și la nivelul PICA de partea dreaptă plus la nivelul mezencefalului de partea dreaptă
9	infarct nou unic în teritoriul PICA plus AICA
10	Infarct concomitent în teritoriul ACP stg și PICA stg cu mecanism cardioembolic
11	se exclude pentru că prezintă infarcte cerebeloase bilaterale dr>stg, fără prindere bulb
12	prezintă leziuni cerebeloase bilaterale stg>dr, disecție de arteră vertebrală posttraumatică
13	nu a efectuat RMN cerebral

Pacienții încadrați în acest studiu de etapă au efectuat RMN cerebral - în laboratorul de imagistică Medinst care a cuprins următoarele secvențe T1, T2, Flair, DWI, angiografia RMN fără/cu substanță de contrast (TOF-3D combinat cu MIP), pentru a confirma infarctul latero-bulbar și pentru descoperirea etiologiei arterei implicate. Imaginile RMN au fost realizate pe un scanner 1,5 T (Magnetom Avanto A Tim plus Dot System, Siemens).

În prima etapă a studiului efectuat sunt analizate descriptiv caracteristicile lotului studiat și caracteristicile celor două sugrube: grupa pacienților cu afectare bulbară unică și grupa pacienților cu afectare concomitentă bulbară și cerebeloasă.

În urma studiului factorilor de risc la pacienții din lotul ales 75% au avut drept factor de risc HTA, 37% DZ tip II, 20% fumatul, 33% factori de risc cardio-vasculari, 13% obezitatea, 4% nu au prezentat un factor de risc decelabil, iar 3% au avut drept factor de risc consumul de alcool. La pacienții cu factori de risc cardiovasculari 14 au prezentat fibrilație atrială, 18 boală coronariană și 2 foramen ovale persistent cu anevrism de sept atrial.

Din cei 100 de pacienți luați în studiu 71 au avut tulburare de sensibilitate, 60 sindrom Claude Bernard Horner, 67 disfonie, 50 au prezentat dizartrie, 48 au prezentat vertij, 56 nistagmus, 86 ataxia membrelor, 50 greață și vărsătură, 32 cefalee, 2 au prezentat durere cervicală, 18 pacienți au prezentat singultus, 5 pareză facială, 95 ataxia mersului clasificată în ataxie severă – 40 de pacienți și ataxie mers moderată – 55 de pacienți iar 60 de pacienți prezintă disfagie, clasificată și ea în disfagie severă – 43 de pacienți și disfagie moderată 17 pacienți.

Tulburarea de sensibilitate a fost grupată în 5 patternuri (tipice și mai puțin atipice):

- afectare a sensibilității la nivelul trigemenului ipsilateral asociată cu tulburare de sensibilitate la membrele/hemicorpul contralateral (patternul clasic)-TS1,
- afectare a sensibilității la nivelul trigemenului contralateral și a membrelor/hemicorpului contralateral-TS2,
- afectare a sensibilității la nivelul trigemenului bilateral cu afectare a membrelor/hemicorpului contralateral-TS3,
- afectare a sensibilității izolată la nivelul unui hemicorp-TS4,
- afectare a sensibilității izolată la nivelul unei regiuni trigeminale-TS5.

Din cei 100 de pacienți ai lotului studiat 49 de pacienți au prezentat pattern de sensibilitate de tip TS1, 8 pacienți pattern de sensibilitate de tip TS2, 2 pacienți pattern de tip TS3, 6 pacienți au prezentat pattern de sensibilitate de tip TS4 și 6 pacienți pattern de sensibilitate de tip TS5.

Din cei 100 de pacienți studiați 55 au prezentat **ataxie mers moderată** definită prin menținerea mersului cu sprijin uni sau bilateral și 40 au prezentat **ataxie mers severă** definită prin imposibilitatea mersului de la debutul simptomatologiei. Din pacienții luați în studiu cu semne de sindrom Wallenberg 43 prezintă **disfagie severă** definită ca necesitatea montării unei

sonde nasogastrice iar 17 pacienți prezintă **disfagie moderată** - tulburare de deglutiție care nu a necesitat montarea unui tub nasogastric.

Pacienții din lotul studiat au fost împărțiți în două grupe - grupa pacienților cu **infarct latero-bulbar pur** și grupa pacienților cu **infarct latero-bulbar și afectare cerebeloasă** concomitentă. Pe secvențele RMN-DWI cerebral efectuate la internare 51% din pacienți au prezentat afectare strict bulbară retroolivară iar 49% au și implicare cerebeloasă.

La pacienții din lotul studiat cu **afectare bulbară unică** 39 au prezentat disfagie, 51 ataxie a mersului, 2 pacienți au prezentat pareză facială, 12 au prezentat singultus, 2 durere cervicală, 13 au prezentat cefalee, 18 greață/vărsătură, 44 au prezentat ataxia membrelor, 28 au prezentat nistagmus, 27 vertij, 30 au prezentat dizartrie, 38 disfonie, 46 pacienți au prezentat sindrom Horner și 44 de pacienți au prezentat tulburare de sensibilitate(aici fiind incluse toate cele 5 patternuri clasificate mai sus). La pacienții cu afectare bulbară unică 28 de pacienți au prezentat patternul clasic, 6 pacienți au prezentat afectare a sensibilității la nivelul trigemenului contralateral și a membrelor/hemicorpului contralateral, 2 pacienți au prezentat tulburare de sensibilitate de tip 3, 6 pacienți au prezentat tulburare de sensibilitate de tip TS4 iar 2 pacienți au prezentat tulburare de sensibilitate de tip TS5. La pacienții cu afectare bulbară unică, 24 au prezentat ataxie mers severă cu incapacitatea de a se ridica de la planul patului și 27 de pacienți au prezentat ataxie mers moderată, 28 au prezentat disfagie severă și 11 dintre ei au prezentat disfagie moderată.

La pacienții cu **afectare cerebeloasă plus afectare bulbară** 21 pacienți au prezentat disfagie, 44 ataxia mersului, 3 pareză facială, 6 pacienți au prezentat singultus, niciun pacient nu a prezentat durere cervicală, 19 pacienți au prezentat cefalee, 32 de pacienți greață și vărsături, 42 de pacienți au prezentat ataxia membrelor, 28 nistagmus, 21 vertij, 20 dizartrie, 29 disfonie, 23 de pacienți au prezentat sindrom Horner și 27 tulburare de sensibilitate. 21 de pacienți din grupul cu afectare laterobulbară și implicare cerebeoasă concomitentă au prezentat patternul clasic de tulburare de sensibilitate, 2 pacienți au prezentat tulburare de sensibilitate de tip TS2 și 4 pacienți au prezentat afectare a sensibilității izolată la nivelul unei regiuni trigeminale. În grupul pacienților cu afectare concomitentă laterobulbară și cerebeloasă avem 28 de pacienți care prezintă ataxie moderată si 16 pacienți care prezintă ataxie severă, 21 de pacienți cu disfagie dintre care 6 pacienți cu disfagie moderată și 15 cu disfagie severă. La pacienții cu afectare

laterobulbară și cerebeloasă concomitentă 15 pacienți au prezentat disfagie severă și 6 pacienți au prezentat disfagie moderată.

Mai jos sunt menționate rezultatele angiografice obținute în lotul studiat: 64% pacienți prezentând afectare de arteră vertebrală unică, 9% din pacienți prezentând leziune de arteră cerebeloasă postero-inferioară, 1% din pacienți prezentând leziuni mixte de arteră vertebrală și arteră cerebeloasă postero-inferioară, 26% din pacienți nu prezintă leziuni în urma efectuării angiografiei RMN.

Tabel 6.3.3.1. Rezultatele în urma studiului angiografic (angio-RMN la pacienții incluși în studiu)

Arteră vertebrală	64
Arteră cerebeloasă postero-inferioară	9
Vase libere	26
Arteră vertebrală plus arteră cerebeloasă postero-inferioară	1

Etiologic infarctele latero-bulbare au fost clasificate dpdv al mecanismului implicat în leziuni ateromatoase, disecție arterială, embolie cerebrală, boală de vas mic cerebrală și fără etiologie cunoscută atunci când pacienții nu s-au încadrat într-una din grupele de mai sus.

Disecția a fost definită astfel: pacient cu istoric de traumatism cranio-cervical recent, durere occipitală severă, aspect de ocluzie/stenoză pe traiectul arterial definită în interpretarea radiologică drept posibilă disecție arterială

Ateroscleroza a fost definită astfel: pacientul trebuie să prezinte cel puțin un factor de risc cardiovascular, pacient care nu se încadrează în grupul pacienților cu disecție, cu leziuni angiografice de ateroscleroză

Posibilă determinare cardio-embolică: boală cardiacă concomitentă cu potențial emboligen, fără factori de risc cardio-vasculari

Boală de vas mic cerebrală: pacientul trebuie să îndeplinească următoarele criterii: să aibă hipertensiune arterială, vârsta mai mare de 50 de ani, fără boală cardiacă emboligenă, angiografie normală

Etiologie necunoscută: pacientul nu îndeplinește niciunul din criteriile de mai sus și nu se cunoaște o altă etiologie specifică

În ceea ce privește etiologia infarctului laterobulbar după studierea pacienților incluși în lot s-a stabilit următoarea etiologie: 18% din pacienți au prezentat disecție arterială, 50% au avut ca etiologie mecanismul aterotrombotic, 6% au avut ca etiologie boala cardiacă cu potențial emboligen, 10% au prezentat boală de vas mic cerebrală, iar 16% au prezentat etiologie necunoscută.

În tabelul de mai jos sunt trecute în revistă principalele studii efectuate pe această temă în literatura de specialitate cu procentele obținute. Observăm că rezultatele obținute sunt asemănătoare cu cele deja existente în literatura de specialitate.

**Tabel 6.3.3.2. Studiile din literatură cu care s-a făcut comparația
în ceea ce privește leziunile arteriale implicate**

Studiul	Nr. pacienți	PICA	AV	AV plus PICA	Vase libere
Patterns of LMI Vascular Lesion-MRI correlation J.S Kim, 1998	34	23,5%	38,2%	26,5%	11,8%
LMI the patterns of vascular occlusion Fisher, Karnes, 1961	42	11,3%	38,1%	26,2%	19%

Kim în 2003	130	10%	67%		
Norrving and Cronqvist, 1991	43	9%	72%		
Sacco et all, 1993	33		73%		
Fisher, 1961	42	14%	64%		

De asemenea vârsta medie a pacienților a fost mai scăzută în grupul pacienților cu leziune bulbară unică comparativ cu grupa pacienților cu afectare cerebeloasă.

Vârsta medie a persoanelor din eșantion cu leziune bulbară unică a fost de 59,12 ani, cu un minim de 36 de ani și un maxim de 81 de ani, în timp ce vârsta medie a persoanelor atât cu leziune bulbară cu implicare concomitentă cerebeloasă a fost de 62,24 ani. La acestea vârstele au variat de la 21 de ani la 83 de ani.

Tabel 6.3.4.1. Comparație între vârsta medie a celor două grupe de pacienți studiați

Statistici descriptive

	Tip afectare bulbară	N	Media	Abaterea standard	Media erorii standard
Vârsta	afectare bulbară unică	51	59,12	10,191	1,427
	afectare bulbară și afectare cerebeloasă	49	62,24	14,853	2,122

În cadrul studiului efectuat, analiza statistică și reprezentările grafice au fost realizate cu ajutorul programului **SPSS 20** (Statistical Package for the Social Sciences).

SPSS este o linie modulară de produse complet integrate pentru procesul analitic - planificare, colectarea datelor, accesul, pregătirea și managementul datelor, analiza, întocmirea de rapoarte și prezentarea rezultatelor.

În lucrarea de față începând cu partea de contribuții personale se face comparația între pacienții cu infarct laterobulbar unic și pacienții cu infarct laterobulbar și afectare cerebeloasă concomitentă în ceea ce privește frecvența simptomatologiei. Ulterior se face comparația

semiologică între pacienții cu infarct latero-bulbar pur din studiul prezent și pacienții cu infarct latero-bulbar pur din literatura de specialitate studii efectuate pe eșantioane semnificative, aproximativ egale, de pacienți cu sublinierea diferențelor obținute. Se așteaptă o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește simptomatologia prezentă între cele două grupe de pacienți datorită implicării cerebeloase în grupa pacienților care a presupus pe lângă infarct laterobulbar și afectare cerebeloasă.

Pentru a testa relația dintre tipul de afectare (bulbară unică vs bulbară + cerebeloasă) și simptomatologia apărută (disfagie, ataxie, pareză facială, singultus, durere cervicală, cefalee, Greață/Vărsături(G/V), nistagmus, vertij, dizartrie, disfonie, Horner și Tulburare de Sensibilitate-TS), am utilizat testul χ^2 (chi-pătrat), pentru calcularea căruia am pornit de la următoarele ipoteze:

Ipoteza H0=Nu există o asocieră semnificativă între tipul de afectare și simptomatologie

Ipoteza H1=Există o asocieră semnificativă între tipul de afectare și simptomatologie

Întrucât asocierea s-a făcut pe tabele de forma 2 x 2 și în care una sau mai multe dintre cele patru celule au avut o frecvență anticipată mai mică decât 5, am apelat la testul Fisher exact.

În cazurile în care $p > 0.05$, se acceptă ipoteza H0, adică nu există o asocieră semnificativă statistic între tipul de afectare și respectivele simptome. Totuși, având în vedere dimensiunea redusă a eșantionului se recomandă efectuarea unor studii mai aprofundate în acest sens pentru stabilirea cu o mai mare exactitate a adevărului afirmației anterioare.

În cazul în care $p < 0.05$, se acceptă ipoteza H1.

În tabelul de mai jos se compară dacă există diferență semnificativă statistic între simptomatologia pacienților cu afectare strictă de bulb și simptomatologia pacienților care au afectare laterobulbară cu afectare colaterală a cerebelului.

Fig 6.3.4.3. Comparație între simptomatologia celor două grupe de pacienți studiați - cei cu infarct laterobulbar pur și cei cu afectare concomitentă și la nivelul cerebelului.

	<i>Simptomatologie Bulb</i>	<i>Simptomatologie Bulb plus Cerebel</i>	<i>P value</i>
<i>Disfagie moderata</i>	11	6	0,289
<i>Disfagie severa</i>	28	15	0,016*
<i>Ataxie mers moderata</i>	27	28	0,693
<i>Ataxie mers severa</i>	24	16	0,150
<i>Pareza faciala</i>	2	3	0,675
<i>Singultus</i>	12	6	0,194
<i>Durere cervicala</i>	2	0	0,495
<i>Cefalee</i>	13	19	0,199
<i>G/V</i>	18	32	0,005*
<i>Ataxie membre</i>	44	42	0,774
<i>Nistagmus</i>	28	28	0,843
<i>Vertij</i>	30	21	0,109
<i>Dizartrie</i>	30	20	0,109
<i>Disfonie</i>	38	29	0,137
<i>Horner</i>	46	23	0,001*
<i>TS</i>	44	27	0,001*
<i>TS1</i>	28	21	0,239
<i>TS2</i>	6	2	0,269
<i>TS3</i>	2	0	0,495
<i>TS4</i>	7	2	0,160
<i>TS5</i>	1	2	0,614

Astfel, se constată o asociere semnificativă între tipul de afectare, pe de o parte, și prezența disfagiei severe, prezența G/V, prezența sdr Horner și prezența TS, pe de altă parte.

Disfagia severă este prezentă mai frecvent la pacienții cu afectare bulbară unică (54,9% din cazuri cu afectare bulbară unică), comparativ cu pacienții cu afectare laterobulbară + cerebeloasă unde afectarea este în proporție de doar 30,6%.

Greața/Vărsăturile sunt prezente mai frecvent la persoanele cu afectare bulbară + cerebeloasă (65,3% din cazuri) față de doar 35,3% la pacienții cu afectare bulbară unică.

Sindromul Horner este prezent la aproape toți pacienții cu afectare bulbară unică (90,2%), față de numai jumătate (46,9%) dintre cei cu afectare bulbară + cerebeloasă.

În cazul Tulburărilor de Sensibilitate, acestea sunt prezente la un procent semnificativ mai ridicat (86,3%) dintre pacienții cu afectare bulbară unică comparativ cu numai 55,1% dintre pacienții cu afectare bulbară + cerebeloasă.

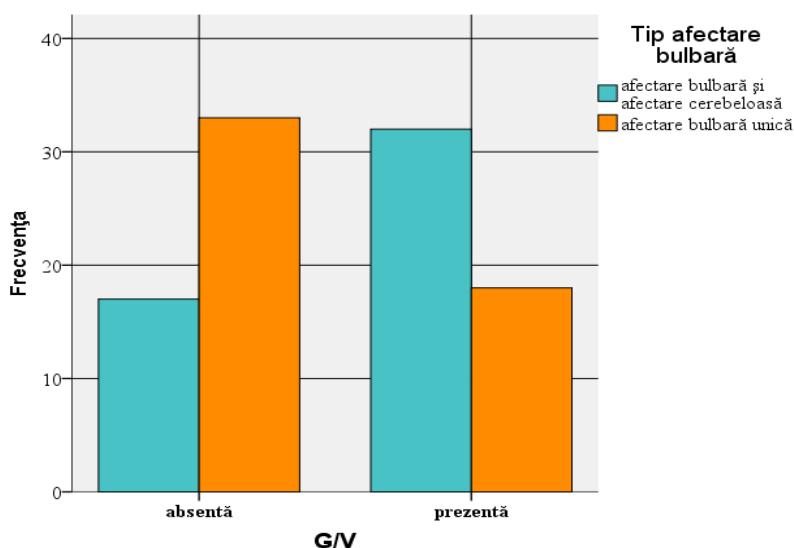


Fig 6.3.4.4. Reprezentarea grafică a simptomatologiei de tip greață/vărsătură între cele două grupe de pacienți cu infarct laterobulbar unic și grupa cu infarct laterobulbar și afectare cerebeloasă concomitentă. Greața/Vărsăturile sunt prezente mai frecvent la persoanele cu afectare bulbară + cerebeloasă (65,3% din cazuri) față de doar 35,3% la pacienții cu afectare bulbară unică.

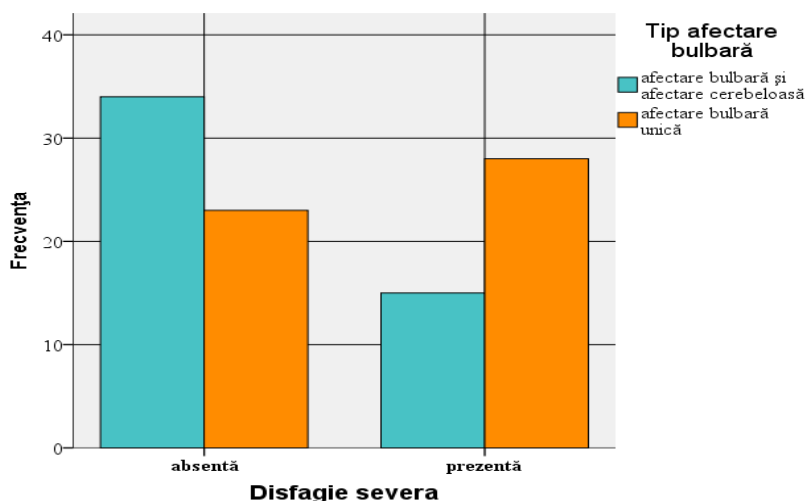


Fig 6.3.4.5. Reprezentarea grafică a disfagiei severe între cele două grupe de pacienți cu infarct laterobulbar unic și grupa cu infarct laterobulbar și afectare cerebeloasă concomitentă. Disfagia severă este prezentă mai frecvent la pacienții cu afectare bulbară unică (54,9% din cazuri cu afectare bulbară unică), comparativ cu pacienții cu afectare bulbară + cerebeloasă unde afectarea este în proporție de doar 30,6%.

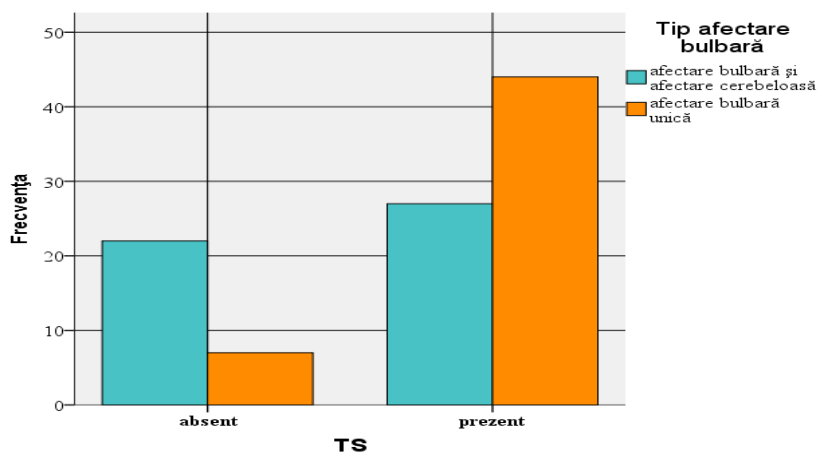


Fig 6.3.4.6. Reprezentarea grafică a tulburărilor de sensibilitate între cele două grupe de pacienți cu infarct laterobulbar unic și grupa cu infarct laterobulbar și afectare cerebeloasă concomitentă. În cazul tulburărilor de sensibilitate, acestea sunt prezente la un procent semnificativ mai ridicat (86,3%) dintre pacienții cu afectare bulbară unică comparativ cu numai 55,1% dintre pacienții cu afectare bulbară + cerebeloasă.

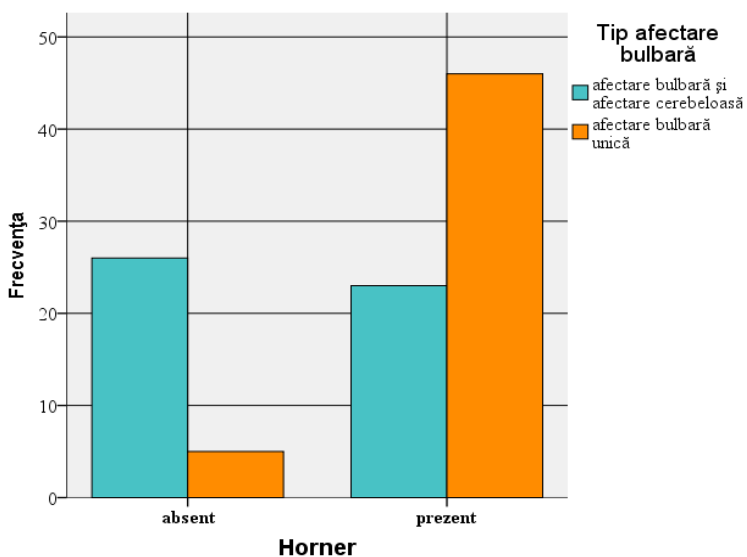


Fig 6.3.4.7. Reprezentarea grafică a sindromului Horner între cele două grupe de pacienți cu infarct laterobulbar unic și grupa cu infarct laterobulbar și afectare cerebeloasă concomitentă. Sindromul Horner este prezent la aproape toți pacienții cu afectare bulbară unică (90,2%), față de numai jumătate (46,9%) dintre cei cu afectare bulbară + cerebeloasă.

În tabelul de mai jos se face comparația între caracteristicile semiologice ale pacienților din lotul studiat cu infarct laterobulbar pur și lotul pacienților cu infarct laterobulbar pur din cel mai extensiv studiu existent în literatură.

Tabel 6.3.4.9. Comparația datelor obținute în studiu cu datele din literatură

	Simptomatologie la grupul cu infarct laterobulbar pur- lotul studiat/51 pacienți	Datele din literatura- rezultatele studiului lui Kim 130 pacienți cu infarct laterobulbar pur	P value
Disfagie	39	84	-
Disfagie severă	28	52	-
Ataxie mers	51	120	P<0,05
Ataxie mers severă	24	79	-
Pareză facială	2	27	P<0.05
Singultus	12	33	-

Durere cervicală	2	9	-
Cefalee	13	67	P<0.05
G/V	18	67	P<0.05
Ataxie membre	44	72	P<0.05
Nistagmus	28	73	-
Vertij	27	74	-
Dizartrie	30	28	P<0,05
Disfonie	38	82	-
Horner	46	114	-
TS	44	125	P<0.05
TS1	28	34	P<0,05
TS2	6	32	-
TS3	2	18	-
TS4	6	27	-
TS5	2	13	-

Există diferențe semnificativ statistic între subdatele din lotul pacienților studiați și datele din literatură (calcul p. value – individualizat pentru fiecare pereche de semne/simptome în parte).

Locul în care s-a obținut o diferență semnificativă statistic (adică p. value<0.05) a fost înregistrat în tabel. Restul datelor nu prezintă diferențe semnificative statistic.

În ceea ce privește semnele și simptomele studiate **ataxia mersului, pareza facială, cefaleea, greața/vărsătura, ataxia membrelor și tulburările de sensibilitate** sunt semnificativ statistic mai crescute la grupul pacienților din literatură. În schimb ce în studiul nostru au prevalat dizartria și tulburările de sensibilitate de tip pattern clasic, ca fiind mai frecvente comparativ cu datele din literatură. Trebuie să menționăm că diferențele pot surveni și de la eșantionul diferit de pacienți - studiul etalon având 130 de pacienți iar studiul prezentat având doar 51 de pacienți cu infarct laterobulbar pur.

Genul, prezența diabetului zaharat, prezența HTA, fumatul, factorii de risc cardiovasculari, dislipidemia, obezitatea și consumul de alcool **nu sunt semnificativ diferite** între cele două grupuri de pacienți (cu afectare de arteră vertebrală unică și cu afectare de arteră postero-cerebeloasă inferioară).

În tabelul de mai jos se face corelația statistică între grupul pacienților cu afectare strictă de arteră vertebrală și pacienții cu afectare de PICA/ PICA plus AV.

Observăm că dizartria și ataxia mersului moderată au fost semnificativ statistic mai crescute procentual în grupul pacienților cu lezare de arteră vertebrală unică.

Nu există diferențe semnificative statistic între celelalte tipuri de semne/simptome: tulburarea de sensibilitate, Horner, disfonie, dizartrie, vertij, nistagmus, ataxia membrelor, greață/vărsătură, cefalee, durere cervicală, singultus, pareză facială, ataxia mersului moderată, ataxia mersului severă, disfagie moderată, disfagie severă.

Tabel. 6.3.4.11. Analiza statistică între simptomele/semnele pacienților cu afectare PICA plus și pacienții cu afectare strict de arteră vertebrală

	10 pacienți cu afectare Pica, Pica +	64 pacienți cu afectare de AV strict Pica -	P value
Tulburare de sensibilitate	7	45	-
Horner	8	43	-
Disfonie	7	44	-
Dizartrie	2	37	P<0,05
Vertij	6	28	-
Nistagmus	6	36	-
Ataxia membrelor	8	58	-
G/V	3	35	-
Cefalee	2	21	-
Durere cervicală	0	2	-
Singultus	2	11	-
Pareză facială	2	4	-
Ataxia mersului moderată	9	32	P<0.05
Ataxia mersului severă	1	26	-
Disfagie moderată	4	14	-
Disfagie severă	4	29	-

CONCLUZII

În urma analizei lotului studiat se constată următoarele:

Vârsta medie este mai scăzută în grupul pacienților cu leziune bulbară unică comparativ cu vârsta medie a pacienților din grupul cu afectare bulbară și cerebeloasă concomitentă

Disfagia severă, sindromul Horner și tulburările de sensibilitate sunt semnificativ statistic mai frecvente la pacienții cu infarct laterobulbar pur comparativ cu pacienții care asociază și afectare cerebeloasă concomitentă.

Greața și vărsăturile ca simptomatologie sunt mai frecvente în grupul pacienților cu afectare cerebeloasă (65,3%) comparativ cu 35,3% în grupul pacienților cu afectare bulbară unică.

În ceea ce privește semnele și simptomele studiate **ataxia mersului, pareza facială, cefaleea, greața/vărsăturile, ataxia membrelor și tulburările de sensibilitate** sunt cele mai frecvente la grupul pacienților din literatură, în schimb ce **în studiul nostru au prevalat dizartria și tulburările de sensibilitate de tip pattern clasic** ca fiind mai frecvente comparativ cu datele din literatură.

Rezultatele angiografice RMN în studiul prezentat - **64% din pacienți prezintă leziune de arteră vertebrală, 9% leziune de arteră cerebeloasă postero-inferioară, 1% leziune mixtă de arteră cerebeloasă postero-inferioară și leziune de arteră vertebrală, 26% din pacienți prezintă vase libere - la angiografia RMN.**

Genul, prezența diabetului zaharat, hipertensiunea, fumatul, factorii de risc cardio-vasculari, dislipidemie, obezitatea și consumul de alcool nu sunt semnificativ diferite între cele două grupe de pacienți.

Dizartria și ataxia mersului moderată au fost semnele cele mai frecvente din punct de vedere statistic în grupul pacienților cu leziune de arteră vertebrală unică.

În ceea ce privește etiologia infarctului latero-bulbar după studierea pacienților incluși în lot s-a stabilit următoarea etiologie: **18% din pacienți au prezentat disecție arterială, 50 % au avut drept etiologie ateroscleroza, 6% au avut drept etiologie boala cardiacă cu potențial emboligen, 10% au prezentat boală de vas mic cerebrală, 16% au prezentat etiologie necunoscută.**

BIBLIOGRAFIE

1. Kamper L, Rybacki K, Mansour M, et al. Time management in acute vertebrobasilar occlusion. *Cardiovasc Intervent Radiol.* (2008) 32(2):226-232.
2. Matthew Brandon Maas, Joseph E. Sadieh. Ischemic Stroke Pathophysiology and Principles of Localization, *Neurology* Vol 13, Part 1, 2009: 34-70
3. Caplan LR, Amarenco P, Rosengart A, Lafranchise EF, Teal PA, Belkin M, et al. Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. *Neurology* (1992) 42(8):1505
4. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, et al. New England Medical Center posterior circulation registry. *Ann Neurol* (2004) 56(3):389–98
5. Koroshetz WJ, Ropper AH. Artery-to-artery embolism causing stroke in the posterior circulation. *Neurology* 1987;37:292-296
6. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet.* 1992;339: 589–594
7. C. Arseni, *Tratat de Neurologie, Partea 0*, Editura Medicală, București, 1982;272
8. George W. Petty, Bijoy K. Khandheria, Jack P. Whisnant, JoRean D. Sicks, W. Michael O' Fallon, David O. Wiebers. Predictors of Cerebrovascular Events and Death Among Patients With Valvular Heart Disease. A Population-Based Study. *Stroke AHA Journals*, 2000, 31: 2626-2635
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868–874
10. Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res.* 2003;44(4):716–726
11. Guyton JR, Klemp KF. Development of the lipid-rich core in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(1):4–11
12. Abela GS, Aziz K. Cholesterol crystals rupture biological membranes and human plaques during acute cardiovascular events: a novel insight into plaque rupture by scanning electron microscopy. *Scanning.* 2006;28(1):1–10

13. Abela GS, Aziz K, Vedre A, Pathak DR, Talbott JD, Dejong J. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arteries of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):959–968
14. Gadeela N, Rubinstein J, Tamhane U, et al. The impact of circulating cholesterol crystals on vasomotor function implications for no-reflow phenomenon. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):521–529
15. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 1996;23(5):755–765
16. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J.* 1985;53(4):363–373
17. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res.* 1992;71(4):850–858
18. Vedre A, Pathak DR, Crimp M, Lum C, Koochesfahani M, Abela GS. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):89–96
19. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2000;102(9):959–964.
20. Abela GS, Vedre A, Janoudi A, Huang R, Durga S, Tamhane U. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization. *Am J Cardiol.* 2011;107(12):1710–1717
21. H. Hunt Batjier, Louis R Caplan, Lars Friberg, Ralph G. Greenlee, Jr, Thomas A. Kopitnik, Jr., William L. Young. *Cerebrovascular Disease*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1997; Chapter 3:41- 42.
22. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Stroke of the posterior cerebral circulation. *Int Angiol* (2011)30(2):105–14

23. Adams RD, Sidman RL. Introduction to Neuropathology. New York: McGraw-Hill, 1968; 585-590
24. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* (1971) 43(5):711–10
25. Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion A cause of pontine infarction. *Neurology* 1971;21:900-905
26. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784
27. Fisher CM. Lacunar Infarcts- a review. *Cerebrovascular disease* 1991;1:311-320
28. Caplan LR. Vertebrobasilar occlusive disease. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. New York Churchill Livingstone, 1992
29. Fisher CM. Ataxic hemiparesis. *Arch Neurol* 1978; 35:126-128
30. Caplan LR. Vertebrobasilar occlusive disease. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992
31. Caplan LR. Vertebrobasilar ischemic stroke. In: Fisher M, ed *Clinical Atlas of Cerebrovascular Disorders*. Boston: Mosby-Year Book, 1994
32. H. Hunt Batjier, Louis R Caplan, Lars Friberg, Ralph G. Greenlee, Jr, Thomas A. Kopitnik, Jr., William L. Young. *Cerebrovascular Disease*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1997; 28:353
33. Derdeyn CP, Grubb RL, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment *Neurology* (1999) 53(2):251–25
34. Özgen S, Pait G, ađlar Y. The V₂ segment of the vertebral artery and its branches. *J Neurosurg (Spine 1)* ; 3: 299–305.
35. Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, Kloss M, Engelter S, Metso T, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections the CADISP study. *Neurology* (2011) 77(12):11748

36. Biller J. Cervicocephalic arterial dissections: a ten year experience. Arch Neurol 1986; 43:1234-1238; Frisoni GB, Anzola GP. Vertebrobasilar ischemia after neck motion. Stroke 1991;22:1452-1460
37. Arnold M, Boussier MG, Fahrni G, Fischer U, Georgiadis D, Gandjour J, et al. Vertebral artery dissection presenting findings and predictors of outcome. Stroke (2006) 37(10):2499–503
38. von Babo M, De Marchis GM, Sarikaya H, Stapf C, Buffon F, Fischer U, et al. Differences and similarities between spontaneous dissections of the internal carotid artery and the vertebral artery. Stroke(2013) 44(6):1537–1542
39. Lichy C, Metso A, Pezzini A, Leys D, Metso T, Lyrer P, et al. Predictors of delayed stroke in patients with cervical artery dissection. Int J Stroke (2012).10.1111/j.1747-4949
40. Arseni, Tratat de Neurologie, Vol IV, Partea I, Editura Medicală- București, 1982;277-325
41. Parums DV. The arteritides. Histopathology 1994;25:1-20
42. Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10:644–54
43. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci. 1999;22:391–7
44. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev. 1999;79:1431–568.
45. Bruno V, Battaglia G, Copani A, et al. Metabotropic glutamate receptor subtypes as targets for neuroprotective drugs. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21:1013–33.
46. Qin AP, Zhang HL, Qin ZH. Mechanisms of lysosomal proteases participating in cerebral ischemia-induced neuronal death. Neurosci Bull. 2008;24:117–23
47. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. Nat Med. 2011;17:439–47
48. Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. Nat Neurosci. 2007;10:754–62

49. Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL, et al. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke*. 2009;40:e519–22
50. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:2–14
51. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*. 1996;27:1641–6
52. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant – more common than you think. *Pediatrics*. 2003;112:176–80
53. Alix JJ. Recent biochemical advances in white matter ischaemia. *Eur eurol*. 2006;56:74–7
54. Iadecola C, Park L, Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke*. 2009;40:S40–4
55. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:399–415
56. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axon in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009;8:280–91
57. Imaizumi T, Kocsis JD, Waxman SG. Anoxic injury in the rat spinal cord pharmacological evidence for multiple steps in Ca^{2+} -dependent injury of the dorsal columns. *J Neurotrauma*. 1997;14:299–311
58. Stys PK, Ransom BR, Waxman SG. Tertiary and quaternary local anesthetics protect CNS white matter from anoxic injury at concentrations that do not block excitability. *J Neurophysiol*. 1992;67:236–40
59. Stys PK. White matter injury mechanisms. *Curr Mol Med*. 2004;4:113–30
60. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci*. 1987;7:369–79.
61. Choi DW. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions. *J Neurosci*. 1990;10:2493–501
62. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011;17:796–808

63. Macrez R, Ali C, Toutirais O, et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011;10:471–80
64. Baron JC. Mapping the ischemic penumbra with PET: a new approach. *Brain.* 2001;124:2–4
65. Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW: Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995;26:1014-1019.
66. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H: Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
67. Reinhard M, Rutsch S, Lambeck J, Wihler C, Czosnyka M, Weiller C, et al: Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2012;125:156-162.
68. Immink RV, van Montfrans GA, Stam J, Karemaker JM, Diamant M, van Lieshout JJ: Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2595-260
69. Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, Panerai RB, Robinson TG: Dynamic cerebral autoregulation is compromised acutely following mild ischaemic stroke but not transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:228-235
70. Baron JC. Positron Emission Tomography. In: Barnett H, Mohr JP, Stein BM, Yatsh FM, editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998: 101–119
71. Sharp FR, Swanson RA, Honkaniemi J, Kogure K, Massa SM. Neurochemistry and Molecular Biology. In: Barnett H, Mohr JP, Stein BM, Yatsh FM, editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998: 51–83
72. Read SJ, Hirano T, Abbott DF, Markus R, Sachinidis JI, Tochon-Danguy HJ, et al. The fate of hypoxic tissue on 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography after ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2000;48:228–235
73. Baron JC. Positron Emission Tomography. In: Barnett H, Mohr JP, Stein BM, Yatsh FM, editors. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998: 101–119.

74. Deok Hee Lee, Dong-Wha Kang, Jae Sung Ahn, Choong Gon Choi, Sang Joon Kim, Dae Chul Suh; Imaging of the Ischemic Penumbra in Acute Stroke, *Korean J Radiol*(2005) 6(2): 64-74
75. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, et al: Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003;163:211-216
76. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al: Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32-38
77. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526
78. Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR; GAIN International Steering Committee and Investigators: Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003;34:2420-2425
79. Sandset EC, Murray GD, Bath PM, Kjeldsen SE, Berge E; Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group: Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. *Stroke* 2012;43:2108-2114
80. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al: 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. *Circulation* 2007;115:e478-e534.
81. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology*. 1999;53:S15–S24.

82. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol.* 1992;32:78–86
83. Hsu CY. Criteria for valid preclinical trials using animal stroke models. *Stroke.* 1993;24:633–636
84. Grotta J. In: *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editor. Blackwell Scientific, Malden, MA; 1998. Stroke treatment in the human versus animal models.
85. Li F, Han SS, Tatlisumak T, Liu KF, Garcia JH, Sotak CH, Fisher M. Reversal of acute apparent diffusion coefficient abnormalities and delayed neuronal death following transient focal cerebral ischemia in rats. *Ann Neurol.* 1999;46:333–342
86. Durukan A, Tatlisumak T. In: *Handbook of Clinical Neurology.*, (3rd series), Stroke, Part 1 Basic and epidemiological aspects. Fisher M, editor. Vol. 92. New York. Elsevier; 2009. Animal models of ischemic stroke: 1–464
87. Li F, Han S, Tatlisumak T, Carano RA, Irie K, Sotak CH, Fisher M. A new method to improve in-bore middle cerebral artery occlusion in rats: demonstration with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Stroke.* 1998;29:1715–1720
88. Li F, Tatlisumak T. In: *Handbook of Experimental Neurology: Methods and Techniques in Animal Research.* Tatlisumak, Fisher M, editor. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. Focal brain ischemia models in rodents: 311–328.
89. Li F, Tatlisumak T. In: *Handbook of Experimental Neurology: Methods and Techniques in Animal Research.* Tatlisumak, Fisher M, editor. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. Focal brain ischemia models in rodents: 311–328.
90. Albers GW. Antithrombotic agents in cerebral ischemia. *Am J Cardiol.* 1995;75:348–388.

91. Zivin JA, DeGirolami U, Kochhar A, Lyden PD, Mazzarella V, Hemenway CC, Henry ME. A model for quantitative evaluation of embolic stroke therapy. *Brain Res.* 1987;435:305–309.
92. Osborne KA, Shigeno T, Balarsky AM, Ford I, McCulloch J, Teasdale GM, Graham DI. Quantitative assessment of early brain damage in a rat model of focal cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:402–410
93. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol.* 1985;17:497–504
94. Cai H, Yao H, Ibayashi S. Photothrombotic middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats: influence of substrain, gender, and distal middle cerebral artery patterns on infarct size. *Stroke.* 1998;29:1982–1986
95. Durukan A, Tatlisumak T. In: *Handbook of Clinical Neurology*, (3rd series), *Stroke, Part 1 Basic and epidemiological aspects.* Fisher M, editor. Vol. 92. New York. Elsevier; 2009. Animal models of ischemic stroke: 1–464
96. Marcet A (1811). History of a singular nervous or paralytic affection attended with anomalous morbid sensations. *Medico-Chirurgical Transactions* 2:215–233
97. Wallenberg-Chermak M (1963) Adolf Wallenberg (1862–1939). *Kolle K. Grosse ervenärzte. Vol. 3.* (Thieme Verlag, Stuttgart): 190–196
98. J.M. S Pearce *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:570
99. Wallenberg A (1922). Verschluss der arteria cerebelli inferior posterior dextra (mit sektionbefund). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk* 73:189–212.
100. Albayram S, Gailloud P, Wasserman BA. Bilateral arch origin of the vertebral arteries. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:455-8
101. Matula C, Tratting S, Tschabitscher M, Day JD, Koos WT. The course of the prevertebral segment of the vertebral artery: Anatomy and clinical significance. *Surg Neurol.* 1997;48:125-31
102. Imre N, Yalcin B, Ozan H. Unusual origin of the left vertebral artery. *IJAV.* 2010; 3: 80-2

103. Kubikova E, Osvaldova M, Mizerakova P, Faloudy H, Benuska J. A variable origin of the vertebral artery. *Bratisl Lek Listy*. 2008; 109 (1):28-30.
104. Nayak SR, Pai MM, Prabhu LV, Sujatha D, Prakash S. Anatomical organization of aortic arch variations in the India: embryological basis and review. *J Vasc Bras*. 2006; 5 (2): 95- 100.
105. Panicker HK, Tarnekar A, Dhawane V, Ghosh SK. Anomalous origin of left vertebral artery - embryological basis and applied aspects - a case report. *J Anat Soc India*. 2002; 51 (2): 234-5
106. Poonam SRK, Sharma T. Incidence of anomalous origins of vertebral artery-Anatomical study and clinical significance. *Journal of Clinical and diagnostic Research*. 2010; 4 (4):26-31.
107. Satti SR, Cerniglia A, Koenigsberg RA. Cervical vertebral artery variations: an anatomic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28:976-80.
108. Tratting S, Matula C, Karnel F, et al. Difficulties in examination of the origin of the vertebral artery by duplex and colour-coded Doppler sonography: anatomical considerations. *Neuroradiology*. 1993; 35:296-9.
109. Zhivadinovik J, Matveeva N, Jovevska S. Anatomic variation in the origin of aortic arch branches. *Acta Morphol*. 2009; 6 (2): 15-8
110. Strub WM, Leach JL, Tomsick TA. Left vertebral artery origin from the thyrocervical trunk: A unique vascular variant. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27: 1155-6
111. Bhatia K, Ghabriel MN, Henneberg M. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch: a recent study of a South Australian population. *Folia Morphol*. 2005; 64 (3): 217- 24
112. Buckenham TM, Wright IA. Ultrasound of the extracranial vertebral artery. *Brit J Radiol*. 2004; 77: 15-20
113. Toole JF, Murros K, Veltkamp R. *Cerebrovascular Disorders*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
114. Gillilan LA. *Anatomy and embryology of the arterial system of the brain*
115. *Stem and cerebellum*. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of*

- clinical neurology. Amsterdam, The Netherlands: 1975: 24–44
116. Komiyama M, Nakajima H, Yamanaka K, Iwai Y. Dual origin of the vertebral artery. *Neurol Med Chir.* 1999; 39: 932-7
 117. Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and Management.* 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1998:519–97.
 118. Masoud Nemati, Abolhassan Shakeri Babil and Naser Taheri. Comparison of normal values of Duplex indices of vertebral arteries in young and elderly adults. *Cardiovasc Ultrasound*, vol 7, 2009;7:2
 119. Francesco Cacciola, Umesh Phalke, Atul Goel, Vertebral artery in Relationship to C1-C2 vertebrae: An anatomical study, *Neurol India*, 2004, vol 52(2):178-184
 120. DeReuck J. Embryologic and anatomic bases of human brain/spinal cord circulation and stroke. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Malden, MA: Wiley-Blackwell; 1998: 935–8.
 121. Duvernoy HM. *Human Brainstem Vessels.* Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1978.
 122. Hutchinson EC, Yates PO. The cervical portion of the vertebral artery: a clinicopathological study. *Brain* 1956;79:319-331
 123. A morphological study on the V2 segment of the vertebral artery by S. Cavdar, H Dalcik, F. Ercan, S.Arbak and Y. Arifoglu- Okajimas *Folia Anat. Jpn.*, 73(2-3): 133-138, August, 1996
 124. H. Hunt Batjier, Louis R Caplan, Lars Friberg, Ralph G. Greenlee, Jr, Thomas A. Kopitnik, Jr., William L. Young. *Cerebrovascular Disease*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1997; 13-22;
 125. Jan Fortunia, Ernest Bobeff, Michał Polgaj, Katarzyna Kośła, Ludomir Stefańczyk, Dariusz J. Jaskólski. Anatomical anomalies of the V3 segment of the vertebral artery in the Polish population. *Eur Spine Journal*, 2016, 25(12):4164-4170
 126. Youngno Yoon, Sung Jun Ahn, Sang Hyun Suh, Ah Young Park, Tae-Sub

- Chung. High-Resolution Contrast-Enhanced 3D-Spoiled Gradient-Recalled Imaging for Evaluation of Intracranial Vertebral Artery and Posterior Inferior Cerebellar Artery in Lateral Medullary Infarction. *J Korean Soc Magn Reson Med*. 2014 Mar;18(1):17-24
127. Jarosław Dzierżanowski, Arkadiusz Szarmach, Bartosz Baścik, Piotr Czapiewski, Adam Muc, Maciej Piskunowicz, Mateusz Krakowiak, Tomasz Szmuda, Paweł Słoniewski, Edyta Szurowska, Paweł J. Winklewski; Intracranial region of the vertebral artery — morphometric study in the context of clinical usefulness, *Folia Morphol(Warsz)*, 2017; 76(3): 379- 387
 128. U Er, K Fraser, and G Lanzino. The anterior spinal artery origin: a microanatomical study. *Spinal Cord*, 2008, 46(1), 45–9
 129. Gövsa F, Aktan ZA, ArYsoy Y, Varol T, zgür T. Origin of the anterior spinal artery. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 189–193
 130. Hott JS, Vishteh G, Wallace R, Dean BL, Spetzler RF. Anterior spinal artery supplying posterior circulation. *Neurology* 2004; 10: 468.
 131. Mahmood A, Dujovny M, Torche M, Dragovic L, Ausman JI. Microvascular anatomy of foramen caecum medullae oblongatae. *J Neurosurg* 1991; 75: 299– 304.
 132. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology. Companion handbook*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998
 133. Veysel Akgun, Bilal Battal, Yalcin Bozkurt, Oguzhan Oz, Salih Hamcan, Seb ahattin Sari, Hakan Akgun, Normal Anatomical Features and
 134. Variations of the Vertebrobasilar Circulation and Its Branches: An
 135. Analysis with 64- Detector Row CT and 3T MR Angiographies Turkey, The Scientific World
 136. Journal, Volume 2013, 2013 Fitzek S, Baumgärtner U, Marx J, Joachimski F, Axer H, Witte OW, et al.
 137. Pain and itch in Wallenberg’ syndrome: anatomical–functional correlations. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;58:187–194

138. Fitzek S, Baumgärtner U, Fitzek C, Magerl W, Urban P, Thömke F, et al. Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. *Ann Neurol.* 2001;49:493–500
139. Carlos M. Ordas, Maria L. Cuadrado, Patricia Simal, Raul Barahona, Javier Casas, Jordi Matias-Guiu Antem and Jesus Porta-Etessam. Wallenberg's syndrome and symptomatic trigeminal neuralgia. *Journal Headache Pain*, 2011, vol 12(3): 377-380
140. Vimal Kumar Paliwal, Surendra Kumar, Durgesh Kumar Gupta, Zafer Neyaz Ipsipulsion: A forgotten sign of lateral medullary syndrome *Ann Indian Acad.Neurol.* Jul-Sep; 18(3): 284–285
141. Hornsten G. Wallenberg's syndrome. Part 1. General symptomology, with special reference to visual disturbances and imbalance. Part 2. Oculomotor and oculostatic disturbances. *Acta Neurol Scand.* 1974;50:434–68
142. Solomon D, Galeta SL, Liu GT. Possible mechanisms for horizontal gaze deviation and lateropulsion in the lateral medullary syndrome. *J neuroophthalmol.* 1995;15:26–30
143. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* (2001)344(12):898–906
144. Jean A, Car A. Inputs to swallowing medullary neuron's from the peripheral afferent fibers and swallowing cortical area. *Brain Res.* 1979; 178: 567–57
145. Jean A. Brainstem organization of the swallowing network. *Brain Behav Evol.* 1984; 25: 109–116
146. Jean A. Control of the central swallowing program by inputs from the principal receptors. A review. *J Auton Nerv Syst.* 1986; 10: 225–233.
147. Kessler JP, Jean A. Identification of the medullary swallowing regions in the rat. *Exp Brain Res.* 1985;57: 256–263.
148. Doty RW, Richmond WH, Storey AT. Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. *Exp Neurol.* 1967; 17: 91–106.

149. Barrett RT, Bao X, Miselis RR, Altschuler AM. Brain stem localization of rodent esophageal premotor neurons revealed by transneural passage of pseudo-rabies virus. *Gastroenterology*. 1994; 107: 728–737.
150. Kim H, Chung CS, Lee KH, Robbins J. Aspiration subsequent to a pure medullary infarction: lesion sites, clinical variables, and outcome. *Arch Neurol*. 2000; 57: 478–483.
151. Vigderman AM, Chavin JM, Korosky C, Tahmoush AJ. Aphagia due to pharyngeal constrictor paresis from acute lateral medullary infarction. *J Neurol Sci*. 1998; 155: 208–210.
152. Ibrahim Aydogdu, Cumhur Ertekin, Sultan Tarlaci, Bulent Turman, Nefati Kiylioglu, Yaprak Secil, Dysphagia in Lateral Medullary Infarction(Wallenberg's Syndrome). *Stroke* 001;32:2081-2087
153. Marcet A, History of a singular nervous or paralytic affection attended with anomalous morbid sensations. *Medico-Chirurgical Transactions* 1811;2:215–33.
154. Jong S. Kim. Pure lateral medullary infarction: clinical-radiological correlation of 130 acute, consecutive patients. *Brain* 2003; 126(8):1864-72
155. Sacco RL, Freddo L, Bello JA, Odel JG, Onesti ST, Mohr JP.
156. Wallenberg's lateral medullary syndrome: clinical-magnetic resonance imaging correlations. *Arch Neurol* 1993; 50:609-14
157. Kim JS, Lee JH, Suh DC, Lee MC. Spectrum of lateral medullary syndrome: correlation between clinical findings and magnetic resonance imaging in 33 subjects. *Stroke* 1994; 25: 1405-10
158. Kwon M, Lae J.H, Kim J.S(2005). Dysphagia in unilateral medullary infarction lateral vs medial lesions. *Neurology* 65(5):714-718
159. Kim JS, Lee J.S, Choi CG. Patterns of lateral medullary infarction: vascular lesion-magnetic resonance imaging correlation of 34 cases. *Stroke* 1998; 29:645-52
160. Escobar Alfonso, Nota Biographica de Adolf Wallenberg. *Personajes de las Neurociencias Rev Mex Neuroci*, 2007; (8):3
161. Kyoungsub Kim, Hye Sun Lee, Yo Han Jung, Young Dae Kim, Hyo Suk

- Nam, Chung Mo Nam, Seung Min Kim, Ji Hoe Heo, Mechanism of Medullary Infarction Based on Arterial Territory Involvement; J Clin Neurol. 2012 Jun; 8(2): 116–122;
162. LMI the patterns of vascular occlusion Fisher CM, Karnes WE, Kubik CS, J. Neuro. Pathol. Exp. Neurol. 1961: 20:323-379
- Vuilleumier P. Bogousslavsky J, Barth F. Infarction of the lower brainstem: clinical, aetiological and MRI- topographical correlation Brain 1995; 118:1013-1026
163. **Cristea I**, Popa C. Spontaneous vertebral artery dissection with multiple supratentorial and infratentorial acute infarcts in the posterior circulation- Case Report. Journal of Medicine and Life, vol.9, 2016; 3:294-296.
164. **Cristea I**, Popa C. Correlations between the semiologic changes and the imaging aspects in the lateral bulbar infarction. Journal of Medicine and Life, vol.9, 2016; 3:270-274.