

Miokardni mostovi: Od slučajnog nalaza do miokardne ishemije

Srđan Aleksandrić¹, Biljana Parapid¹, Radmila Janković², Ivana Nedeljković^{1,3}, Branko Beleslin^{1,3}, Dragan Simić^{1,3}, Ana Đorđević Dikić^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Miloje Tomašević^{1,4}, Vladan Vukčević^{1,3}, Milan Dobrić¹, Miodrag Ostojić³, Gordana Teofilovski Parapid⁵

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ²Institut za patologiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, ³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, ⁵Institut za anatomiju „Niko Miljanić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

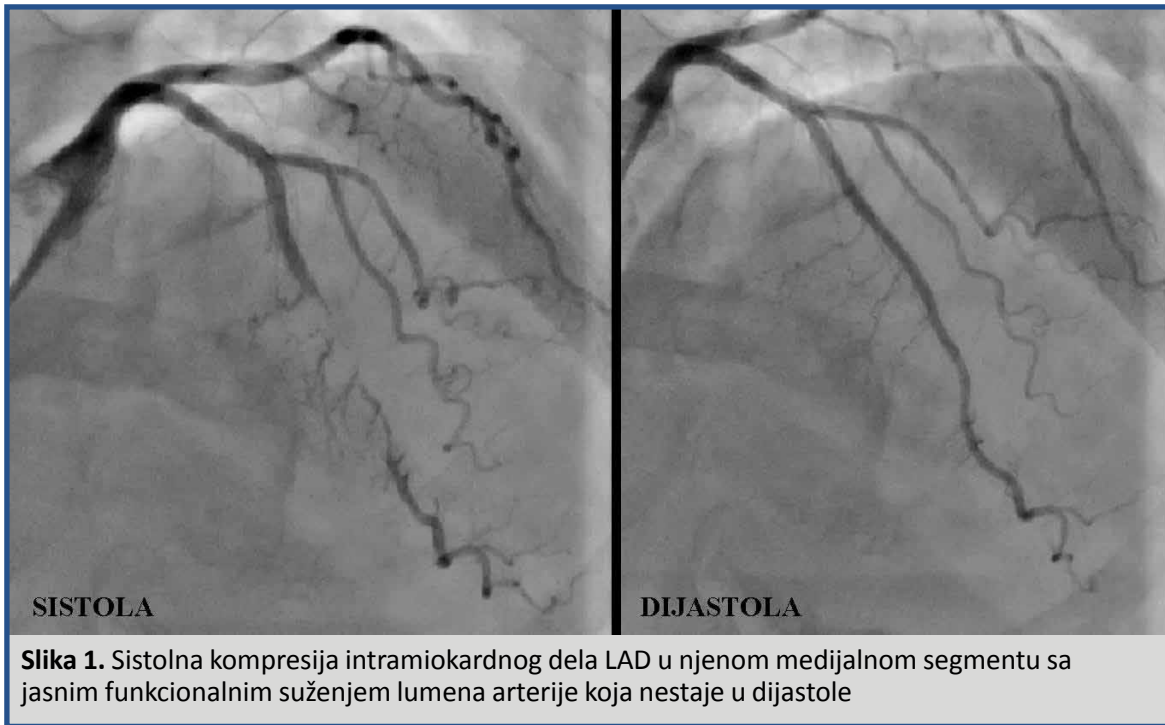
Ovaj revijalni članak razmatra najnovija saznanja o morfoloiji, patofiziologiji, kliničkom značaju i lečenju miokardnog mosta. Miokardni most definisan je kao urođena (kongenitalna) anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većim stepenom funkcionalnog (dinamskog) suženja lumena. Miokardni most je najčešće lokalizovan u medijalnom segmentu leve prednje descedentne koronarne arterije. Iako se smatra da miokardni most uglavnom predstavlja benignu anatomsu varijaciju koronarne arterije, u poslednjih 20-ak godina objavljeno je više radova u kojima je ova anomalija na levoj prednjoj descedentnoj arteriji bila uzrok angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda, prolazne disfunkcije leve komore, poremećaja srčanog ritma, pa čak i iznenadne srčane smrti. Diskrepanca između kliničkih simptoma i znakova miokardne ishemije i angiografskog nalaza bila je posledica nerazumevanja morfoloških karakteristika miokardnog mosta i patofizioloških mehanizama koronarnog protoka kroz levu prednju descedentnu arteriju pod miokardnim mostom, ali i proksimalno i distalno od ove anomalije. Miokardni most može prouzrokovati ishemiju miokarda putem dva različita mehanizma. Jedan mehanizam je direktna sistolna kompresija intramuralnog segmenta leve prednje descedentne arterije koja dovodi do kasne relaksacije koronarne arterije i perzistentne redukcije lumena u sredini i na kraju diastole, smanjenja rezerve koronarnog protoka i miokardne hipoperfuzije. Drugi mehanizam je razvoj aterosklerotskog plaka i stenoze u segmentu leve prednje descedentne arterije proksimalno od miokardnog mosta (predilekciono mesto) koji nastaje zbog hemodinamskih poremećaja prouzrokovanih retrogradnim tokom krvi u sistoli i stvaranjem područja niskog i oscilatornog shear stresa. Primenom novih invazivnih dijagnostičkih metoda u kardiologiji (kvantitativna koronarna angiografija, intravaskularni ultrazvuk, intrakoronarni Doppler, frakciona rezerva protoka) otkrivene su nove morfološke karakteristike miokardnog mosta i značajni patofiziološki poremećaji koronarnog protoka u diastoli. Medikamentna terapija (beta-blokatori, blokatori kalcijumskih kanala) ima glavnu ulogu u lečenju bolesnika sa simptomatskim miokardnim mostom. Nitrati su kontraindikovani jer povećavaju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta leve prednje descedentne arterije na koronarnoj angiografiji.

Ključne reči miokardni most, koronarne arterije, ishemija miokarda, koronarni protok, koronarna angiografija

Uvod

Koronarne arterije čoveka i njihove primarne i sekundarne ventrikularne grane, slično nekim drugim primatima, imaju najčešće subepikardijalni tok. One se nalaze ispod tankog visceralnog lista srčane maramice (*epicardium*) u tkz. subepikardijalnom prostoru i normalno ne zalaze u miokard^{1,2,3}. Izuzetak od ovog pravila predstavljaju brojne prednje i zadnje septalne grane koje polaze od leve prednje descedentne arterije

(LAD odnosno *ramus interventricularis anterior*) i zadnje descedentne arterije (PDA odnosno *ramus interventricularis posterior*) koja je najčešće završna grana desne koronarne arterije (RCA) ili, ređe, leve cirkumfleksne koronarne arterije (Cx odnosno *ramus circumflexus*), što zavisi od tipa koronarne dominacije^{3,4}. Ove septalne grane normalno prodiru kroz interventrikularni septum (IVS), zbog čega se još nazivaju i intramuralne grane ili perforatori, i imaju ulogu u njegovoj vaskularizaciji. Iako lokalizovane intramuralno unutar IVS, lumen septalnih grana se ne menja tokom



Slika 1. Sistolna kompresija intramiokardnog dela LAD u njenom medijalnom segmentu sa jasnim funkcionalnim suženjem lumena arterije koja nestaje u dijastole

srčanog ciklusa. Međutim, njihov lumen može biti komprimovan i okludiran u toku sistole, naročito u onim oboljenjima koja dovode do hipertrofije zida leve komore i IVS, kao što su aortna stenoza, arterijska hipertenzija i hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija³.

Ponekad, kraći ili duži segment epikardijalne koronarne arterije ili njene grane može biti prepokriven i/ili obavijen tanjim ili debljim slojem miokardnih vlakana, odnosno moglo bi se reći da koronarna arterija na svom putu može da „ponire” u miokard i da se potom “vрати” u subepikardijum. Mišićna vlakna koja prepoкривaju koronarnu arteriju nazivaju se miokardni most (myocardial bridge), dok se intramiokardni segment koronarne arterije naziva tunelovana arterija (tunneled artery)^{3,5-8}.

Definicija miokardnog mosta

Miokardni most (MM, myocardial bridge) definisan je kao urođena (kongenitalna) anomalija toka epikardijalne koronarne arterije čija je osnovna karakteristika sistolna kompresija njenog intramiokardnog segmenta sa manjim ili većim stepenom funkcionalnog (dinamskog) suženja lumena⁶⁻⁸. Prvi opis MM na autopsiji dao je Reyman (1737), a potom i Black (1805), dok je prvu detaljnu post-mortem analizu ove anomalije dokumentovao Geiringer (1951)^{6,9-12}. Prvi tipičan angiografski nalaz – fenomen davljenja ili milking effect – opisali su Porstmann i Iwig 1960. godine. Ovaj fenomen je posledica sistolne kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa funkcionalnim suženjem njenog lumena koja nestaje tokom dijastole (Slika 1)^{6,8,9,13}.

Morfologija i klasifikacija miokardnog mosta

Miokardni most je najčešće lokalizovan u medijalnom segmentu LAD, i češće se javlja kod levog tipa koronarne dominacije^{3,6-7,14-16}. Na osnovu brojnih studija (Tabela 1) utvrđeno je da je učestalost MM na koronarnim angio-

grafijama veoma mala (0,5 %–16 %) za razliku od one ustanovljene na autopsijama (4,7 %–85,7 %)^{6-7,14-15,17-25}. Jedan od razloga je svakako taj da se na angiografijama MM uočava samo na LAD, dok se na autopsijama MM otkriva i na drugim koronarnim arterijskim sudovima^{3,6-7,14-16}. Danas se smatra da na angiografsko prikazivanje MM najviše utiču lokalizacija MM, položaj intramiokardnog segmenta LAD u odnosu na IVS i prednji zid desne komore i način premoščavanja koronarne arterije od strane miokardnih vlakana.

Lokalizacija MM. RCA i Cx se nalaze u pretkomorskom žlebu (*sulcus coronarius*), pa miokardna vlakna koja ih eventualno prepoкривaju potiču od miokarda pretkomora koja nemaju veliku kontraktilnu snagu da bi izazvali angiografski vidljivu sistolnu kompresiju arterije. Stoga se MM na RCA i Cx ne prikazuju na koronarnim angiogramima. Njihov nalaz na ovim arterijama je slučajan nalaz na autopsijama i prema nekim autorima predstavljaju poseban entitet koji se naziva miokardna omča ili miokardna petlja (myocardial loop)^{7-8,15}. Sa druge strane, LAD i PDA se nalaze u prednjem ili zadnjem međukomorskom žlebu (*sulcus interventricularis anterior et posterior*), pa miokardna vlakna koja ih prepoкривaju potiču od miokarda komora koje imaju veliku kontraktilnu snagu i mogu da izazovu sistolnu kompresiju arterije.

Savremena klasifikacija MM. Ova klasifikacija MM odnosi se na LAD kao arterije kod koje je ova anomalija najčešće prisutna i sa mogućim kliničkim manifestacijama. Ona podrazumeva postojanje tri osnovna tipa MM koji su definisani prema lokalizaciji intramiokardnog segmenta LAD u odnosu na IVS i prednji zid desne komore, kao i načinu premoščavanja koronarne arterije od strane miokardnih vlakana:

a. Površni (superficialni) tip MM. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD nalazi se u međukomorskom žlebu, dok miokardna vlakna uglavnom perpendikularno premoščavaju arteriju sa njene gornje strane, te

Tabela 1. Učestalost MM na autopsijama i koronarnim angiografijama. MM – miokardni most, LAD – leva prednja descendentna arterija, KA – koronarna angiografija

Autopsija (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Geiringer	100	23	LAD 100 %
Edwards et al	276	5	Na svim KA, LAD 87 %
Polacek	70	86	Na svim KA, uključujući i miokardne petlje na RCA, LAD 60%
Giampalmo et al	560	7	Na svim KA, LAD 95 %
Lee and Wu	108	58	LAD 100 %
Penther et al	187	18	LAD 100 %
Risse and Weiler	1056	26	Na svim KA, LAD 88 %
Ferreira et al	90	56	Na svim KA
Baptista and DiDio	82	54	Na svim KA, LAD 35 %
Ortale et al	37	56	LAD (7 % MM na koronarnim venama)
Kosinski and Grzybiak	100	41	Na svim KA
Koronarna angiografija (autor)	Uzorak (n)	MM (%)	MM na LAD (%)
Noble et al	5250	0,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Binet et al	700	0,7	Svi pacijenti, LAD 100 %
Ishimori et al	313	1,6	Svi pacijenti, sistolna kompresija ≥ 50 %, LAD 100 %
Greenspan et al	1600	0,9	Svi pacijenti, bez komorbiditeta, LAD 100 %
Rossi et al	1146	4,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Voß et al	848	2,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Kramer et al	658	12	Pacijenti sa naizgled normalnim koronarnim arterijama, LAD 100 %
Angelini et al	1100	4,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Garcia et al	936	4,9	Svi pacijenti, LAD 100 %
Wymore et al	64	33	Pacijenti kojima je transplantirano srce
Somanath et al	1500	1,1	Svi pacijenti, LAD 100 %
Gallet et al	1920	1,0	Svi pacijenti, LAD 100 %
Diefenbach et al	1780	3,5	Svi pacijenti, LAD 100 %
Juilliere et al	7467	0,8	Svi pacijenti, LAD 100 %
Harikrishnan et al	3200	0,6	Svi pacijenti, LAD 100 %

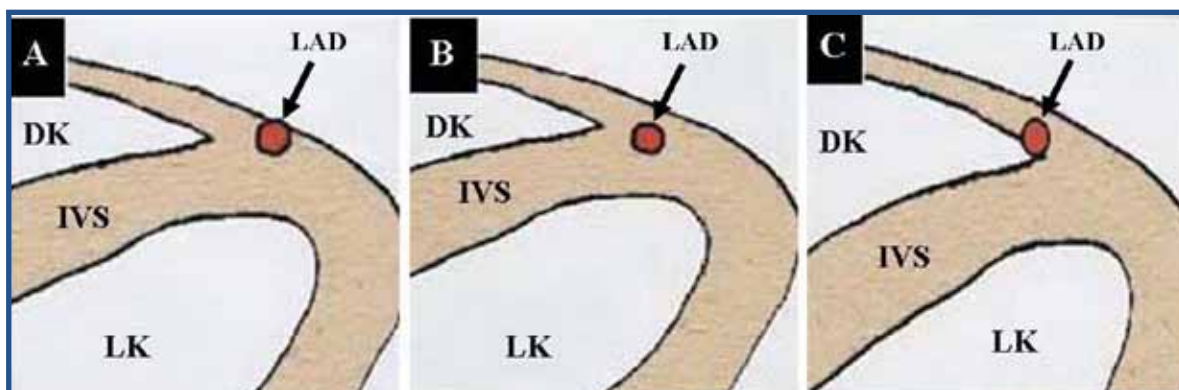
retko dovode do njene sistolne kompresije. Ovaj tip MM je obično asimptomatski (Slika 2A)^{7,15,26-29}.

b. Duboki (intramuralni) tip MM. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD je lokalizovan ispod međukomorskog žleba, u dubljim slojevima IVS. Longitudinalna miokardna vlakna koja polaze od vrha desne komore i usmerena su ka IVS, premošćavaju arteriju poprečno, koso ili spiralno, a nekada je obaviju i celom njenom cirkumferencijom. Zbog načina premošćavanja intramiokardnog segmenta LAD dolazi do značajne sistolne kompresije i uvijanja arterije sa posledičnom ishemijom miokarda (Slika 2B)^{7,15,26-29}.

c. Intrakavitarni tip ili desni ventrikularni tip MM.

Ranije se smatrao podtipom dubokog tipa MM, a prema savremenoj klasifikaciji izdvojen je kao poseban tip. Kod ovog tipa MM intramiokardni segment LAD je lokalizovan duboko ispod međukomorskog žleba i prolazi kroz prednji zid desne komore u neposrednoj blizini IVS, a ponekad može da prolazi i kroz njenu šupljinu (Slika 2C)²⁹.

Ostali faktori koji utiču na angiografsko prikazivanje MM su: debljina MM, dužina intramiokardnog segmenta koronarne arterije, kontraktilna sposobnost miokarda, prisustvo ili odsustvo masnog i/ili vezivnog tkiva oko



Slika 2. Klasifikacija MM (šematski prikaz transverznog preseka srca na CTCA): A. Površni (superficialni) tip MM; B. Duboki (intramuralni) tip MM; C. Intrakavitarni (desni ventrikularni) tip MM. LAD – leva prednja descendentna arterija, LK – leva komora, DK – desna komora, IVS – interventrikularni septum.

MM, tonus zida koronarnog arterijskog suda i postojanje opstrukcije koronarne arterije proksimalno od MM koja prouzrokuje smanjenje koronarnog protoka i pad intrakoronarnog pritiska distalno od MM⁶.

Patofiziološki aspekti miokardnog mosta

Dugo se smatralo da MM predstavlja samo anatomska varijaciju koronarne arterije s obzirom na to da, u najvećem broju objavljenih radova, njegovo prisustvo nije bilo povezano sa postojanjem bilo kakvih kliničkih simptoma i/ili znakova ishemijske miokarda. Međutim, u poslednjih 20-ak godina objavljeno je više radova u kojima je MM lokalizovan na LAD bio uzrok različitih oblika miokardne ishemijske bolesti srca (IBS) kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD (bez pridružene koronarne bolesti) obično su se javljale tek u četvrtoj i petoj deceniji života.

Morales i saradnici su proučavali MM na LAD kod 39 autopsijskih slučajeva kod kojih nisu otkrivena druga srčana oboljenja kao što su koronarna bolest, valvularne mane, kardiomiopatije ili kongenitalne srčane anomalije³⁰. U 22 slučaja nađene su makroskopske i/ili mikroskopske patohistološke promene u onom delu miokarda koji vaskularizuje LAD sa MM (interstacijalna fibroza, ožiljna fibroza, „contraction-band nekroza“ ili fokalna fibroza). U svim ovim slučajevima postojao je duboki tip MM na LAD što je ukazivalo na to da ovaj tip MM nije samo anatomska varijacija koronarne arterije, već anomalija. U prilog tome ide i podatak da je 13 od 22 analizirana srca poticalo od osoba koje su umrle iznenadnom smrću, pri čemu je 6 osoba umrlo tokom fizičkog napora.

Pitanje kliničke značajnosti MM stvaralo je brojne kontroverze s obzirom na to da je do pred kraj XX veka koronarna angiografija bila jedina dijagnostička metoda za otkrivanje ove anomalije. Međutim, treba istaći da koronarna angiografija ima niz nedostataka. Koronarni angiogram predstavlja dvodimenzionalnu sliku anatomije koronarnih arterija uz postojanje relativno visokog procenta inter- i intra-personalne varijabilnosti u njegovom vizuelnom očitavanju³¹. Drugo, koronarna angiografija ne može pouzdano da proceni patofiziološki značaj suženja lumena koronarne arterije, uključujući i koronarno suženje u nivou MM³². Naime, pokazano je da su prognoza i kvalitet života koronarnih bolesnika bolje povezani sa funkcionalnim značajem koronarnog suženja nego sa angio-anatomskom slikom na koronarnom angiogramu³². Takođe, pokazano je da je kod bolesnika sa angiografski značajnim suženjem lumena koronarne arterije ishod bolesti bolje povezan sa obimom miokardne ishemijske, a ne sa angiografskim stepenom koronarne stenozne³³⁻³⁴.

Primenom novih invazivnih i neinvazivnih dijagnostičkih metoda u kardiologiji, kao što su kvantitativna koronarna angiografija (QCA), intravaskularni ultrazvuk (IVUS), intrakoronarni doppler, merenje frakcione rezerve protoka (FFR) putem merenja intrakoronarnog pritiska, merenje koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa miokardne rezistencije (IMR) putem termodilucije, optička koherentna tomografija (OCT), kao i komjuterizo-

vana tomografija koronarnih arterija (CTCA), omogućeno je morfološko i patofiziološko ispitivanje MM što je od ključnog značaja za otkrivanje veze između stepena sistolne kompresije i dijasistolne relaksacije epikardijalne koronarne arterije u nivou MM i potencijalne kliničke prezentacije.

Brojne studije pokazale su da MM na LAD može da prouzrokuje IBS, i to putem dva različita mehanizma^{7,9,16}. Jedan mehanizam je direktna sistolna kompresija intramiokardnog segmenta LAD sa njenom usporenom i nepotpunom relaksacijom (dekompresijom) tokom dijasstole koja dovodi do smanjenja koronarne rezerve protoka i posledične miokardne hipoperfuzije. Drugi mehanizam je razvoj aterosklerotskog procesa u onom segmentu LAD koji se nalazi proksimalno od MM.

Miokardni most i miokardna ishemija

U početku se smatralo da na pojavu kliničke prezentacije IBS kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD utiče stepen sistolne kompresije njenog intramiokardnog segmenta jer se verovalo da je dekompresija LAD tokom dijasstole potpuna. Diskrepanca između kliničkih simptoma i znakova miokardne ishemijske i angiografskog nalaza bila je posledica nerazumevanja morfoloških karakteristika MM i patofizioloških mehanizama koronarnog protoka kroz LAD pod MM, kao i proksimalno i distalno od njega.

Brojne angiografske studije sa IVUS-om i QCA-om pokazale su da kompresija intramiokardnog segmenta LAD koja počinje u sistoli perzistira u značajnoj meri i tokom rane dijasstole zbog veoma spore dekompresije koja je nepotpuna i postoji u izvesnom stepenu u sredini, pa čak i na kraju dijasstole (mid-to-late diastole)³⁵⁻⁴⁰. Spora dekompresija intramiokardnog segmenta LAD koja dostiže svoj maksimum u sredini dijasstole naziva se kasna dekompresija odnosno kasna relaksacija koronarne arterije („delay early diastolic artery relaxation“)^{35,37}. Kvantitativnom koronarnom angiografijom utvrđeno je da je srednja vrednost maksimalne sistolne kompresije 71 %, dok je nakon dekompresije srednja vrednost suženja lumena u sredini i na kraju dijasstole 35 %, a da 12 % bolesnika ima suženje lumena >50 % u sredini i na kraju dijasstole^{35,37}. Studije sa IVUS-om pokazale su i da je sistolna kompresija LAD po pravilu ekscentrična, a da MM ima karakterističan izgled polumeseca („half-moon“ sign) – vidi se kao anehogena promena polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta LAD koji okružuje^{35,39-40}.

Studije sa intrakoronarnom doppler žicom pokazale su da na LAD pod MM postoji poremećaj koronarnog protoka sa smanjenom brzinom ili potpunim odsustvom anterogradnog protoka u sistoli i karakterističnim izgledom krive brzine dijasstalnog protoka – dijasstolni „finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen (Slika 3)^{35-37,40}. Ovaj fenomen karakteriše brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijasstoli, kao i „plato“ brzine protoka u sredini i na kraju dijasstole^{35-37,40}. Kod zdrave koronarne arterije, u ranoj dijasstoli, zbog naglog smanjenja rezistencije na nivou mikrocirkulacije, dolazi do dijasstalnog ubrzanja protoka krvi koje dostiže svoj maksimum u sre-

dini dijastole. Međutim, kod postojanja MM, zbog perzistentne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u ranoj dijastoli, dolazi do strmog i naglog povećanja brzine protoka. Potom, zbog započete dekompresije i širenja lumena arterije u nivou MM, nastaje nagli pad brzine protoka sve do određenog stabilnog nivoa („plato“ brzine protoka) koji postoji u sredini i na kraju dijastole kada je lumen arterije u nivou MM konstantan³⁷.

Merenjem CFR intrakoronarnom doppler žicom nakon intrakoronarnog davanja adenzina ili tokom atrijalnog pejsinga utvrđeno je da je on značajno veći u segmentu LAD proksimalno od MM u odnosu na distalni segment, kao i da je značajno manji od normalne vrednosti ($<3,0$) u segmentu LAD distalno od MM^{35-37,40}.

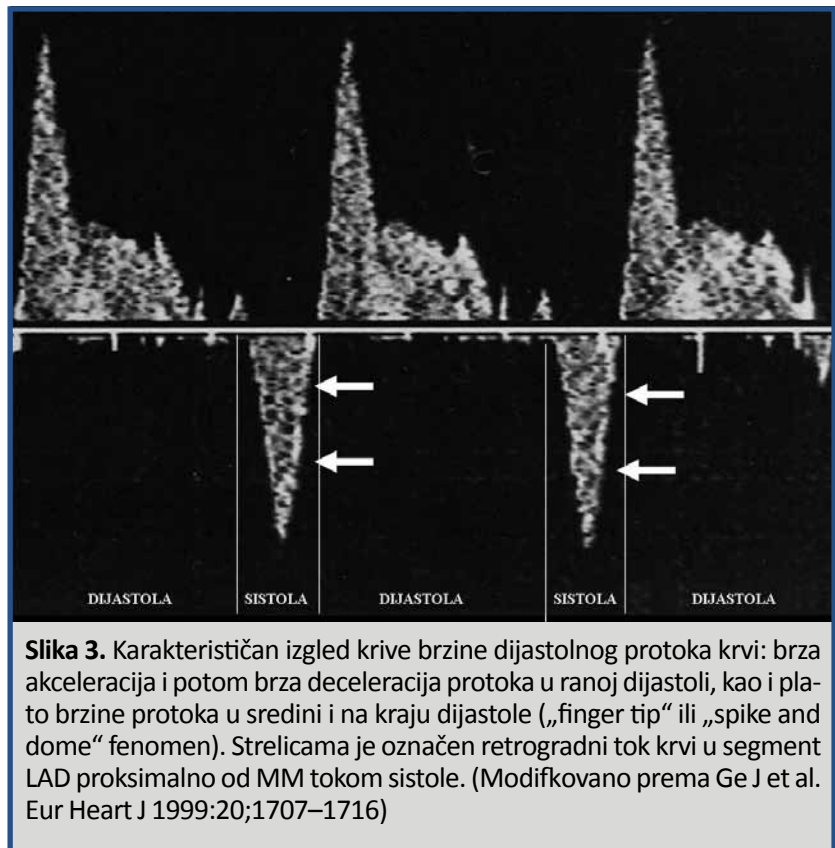
Kvalitativnom analizom doppler krive brzine protoka uočeno je i postojanje retrogradnog toka krvi proksimalno od MM tokom sistole koje nastaje kao posledica potiskivanja krvi kompresijom premošćujućih miokardnih vlakana na intramiokardni segment LAD (Slika 3)^{35,37,40}.

Dakle, glavni hemodinamski poremećaji kod MM na LAD su:

1. kasna relaksacija koronarne arterije sa perzistentom redukcijom lumena u sredini i na kraju dijastole
2. brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli sa platom brzine protoka u sredini i na kraju dijastole (dijastolni „finger tip“ fenomen)
3. smanjen CFR u segmentu LAD distalno od MM
4. pojava retrogradnog toka krvi proksimalno od MM tokom sistole.

Prva tri hemodinamska poremećaja javljaju se u fazi rane i srednje dijastole, odnosno u fazi srčanog ciklusa kada su koronarni protok i miokardna perfuzija najveći. Takođe, treba imati u vidu da se koronarni protok uglavnom odvija u dijastoli (80–85 %), a samo manjim delom u sistoli (15–20 %), što naročito važi za LAD. Do sada nije utvrđena korelacija između stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta koronarne arterije i kliničke prezentacije IBS kod bolesnika sa izolovanim MM. Zato se sa pravom postavilo pitanje da li klinička simptomatologija kod bolesnika sa izolovanim MM korelira i u kojoj meri sa stepenom redukcije lumena intramiokardnog segmenta LAD u dijastoli.

Schwarz i saradnici su analizirali do sada najveću grupu bolesnika, njih 157, sa angiografski otkrivenim izolovanim MM u medijalnom segmentu LAD u pogledu postojanja simptoma i/ili znakova miokardne ishemije, objektivnih znakova ishemije stres-ehokardiografskim testom i izmenjene intrakoronarne hemodinamike (QCA, CFR i brzine koronarnog protoka merenog pomoću intrakoronarne doppler žice)⁴¹. Oni su pokazali da klinička prezentacija IBS kod bolesnika sa izolovanim MM ne korelira sa maksimalnim stepenom sistolne



Slika 3. Karakterističan izgled krive brzine dijastolnog protoka krvi: brza akceleracija i potom brza deceleracija protoka u ranoj dijastoli, kao i plato brzine protoka u sredini i na kraju dijastole („finger tip“ ili „spike and dome“ fenomen). Strelicama je označen retrogradni tok krvi u segmentu LAD proksimalno od MM tokom sistole. (Modifikovano prema Ge J et al. Eur Heart J 1999;20:1707–1716)

kompresije intramiokardnog segmenta LAD ($r=0,32$, $p=0,63$), već sa maksimalnim stepenom redukcije lumena arterije u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$)⁴¹.

Miokardni most i ateroskleroza

Približno polovina bolesnika sa otkrivenim MM u medijalnom segmentu LAD ima i pridruženu aterosklerotsku bolest koronarnih arterija^{15,17,42}. Brojne patohistološke, angiografske i kompjuterizovano-tomografske (MDCT-multi-detector computer tomography) studije pokazale su da je predilekciono mesto za nastanak ateroskleroze segment LAD proksimalno od MM, dok su intramiokardni i distalni segment LAD uglavnom zaštićeni od aterosklerotskog procesa^{6-7,12,15-16,25,43-51}. Tačan mehanizam nastanka ateroskleroze u proksimalnom segmentu LAD još uvek nije dovoljno poznat. Ipak, novija istraživanja upućuju na zaključak da dominantnu ulogu u ovom procesu ima poremećena hemodinamika i fiziologija koronarnog protoka koja doprinosi stvaranju zone niskog shear stresa proksimalno od MM, a koji je odgovoran za formiranje i razvoj aterosklerotskog plaka^{6-7,9,16,52-53}. Dokazano je da tokom sistole dolazi do retrogradnog toka krvi proksimalno od MM što prouzrokuje pojavu bidirekcionog i nelaminarnog (turbulentnog) protoka sa razvojem niskog i oscilatornog shear stresa^{6-7,16,36,39,54}. U segmentu LAD pod MM, kao i distalno od njega, koronarni protok ostaje unidirekciono, a shear stres normalan ili čak visok koji deluje protektivno na endotelnu funkciju^{6-7,16,36,39,54}. Nizak i oscilatorni shear stres sa malom prosečnom vrednošću ($<1,5$ N/m²) dovodi do povećane produkcije proaterogenih vazoaktivnih supstanci kao što su endotelni azot-oksidi sintetaza (eNOS), endothelin-1 (ET-1) i angiotenzin-konvertujući

enzim (ACE), što pogoduje formiranju i razvoju aterosklerotskog plaka^{6-7,54-56}. Sa druge strane, shear stres sa prosečnom vrednošću između 1,5 N/m² i 7,0 N/m² povećava produkciju azot-oksida (NO) u endotelnim ćelijama i smanjuje produkciju proaterogenih supstanci^{6-7,54-56}. Ovoj teoriji idu u prilog i patohistološke studije u kojima je utvrđeno da se endotelne ćelije u nivou MM razlikuju po obliku i rasporedu u odnosu na endotelne ćelije proksimalno od MM^{7,16,57-60}. Endotelne ćelije u nivou MM su vretenastog oblika, orijentisane spiralno celom dužinom intramiokardnog segmenta LAD što ukazuje da je intima pod uticajem visokog shear stresa, dok su endotelne ćelije proksimalno od MM zaravnjene, poligonalne i polimorfne čime se potvrđuje postojanje niskog shear stresa u segmentu LAD proksimalno od MM^{7,16,57-60}.

Intima intramiokardnog segmenta LAD je značajno tanja u odnosu na segment LAD proksimalno i distalno od MM (66,3 vs. 406,6 μm) i ne sadrži masne ćelije i modifikovani (sintetički) tip glatkih mišićnih ćelija koji ima ulogu u sintezi kolagenih i elastičnih vlakana u procesu ateroskleroze^{6-7,60-63}. Prisustvo fiziološkog (kontraktilnog) tipa i odsustvo modifikovanog (sintetičkog) tipa glatkih mišićnih ćelija u intimi intramiokardnog segmenta LAD ukazuje na negativnu korelaciju između MM i ateroskleroze⁶.

Klinička prezentacija miokardnog mosta

Miokardni most je najčešće asimptomatski. Međutim, utvrđeno je da MM na LAD može biti uzrok angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda, prolazne disfunkcije leve komore, poremećaja srčanog ritma, pa čak i iznenadne srčane smrti^{6-9,17-19}. Schwarz i saradnici podelili su simptomatske bolesnike sa izolovanim MM na LAD na tri tipa⁴⁰:

Tip A: slučajan nalaz na koronarnoj angiografiji, bez objektivnih znakova ishemije miokarda na neinvazivnim stres testovima. Ovi bolesnici ne zahtevaju terapiju.

Tip B: postojanje objektivnih znakova ishemije miokarda na neinvazivnim stres testovima. Terapija podrazumeva primenu beta-blokatora ili kalcijumskih antagonista ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani.

Tip C: postojanje izmenjene intrakoronarne hemodinamike (QCA, CFR, intrakoronarni doppler) bez obzira na postojanje objektivnih znakova ishemije miokarda na neinvazivnim stres testovima. Terapija podrazumeva primenu beta-blokatora ili kalcijumskih antagonista ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani.

Dijagnostika miokardnog mosta

Koronarna angiografija

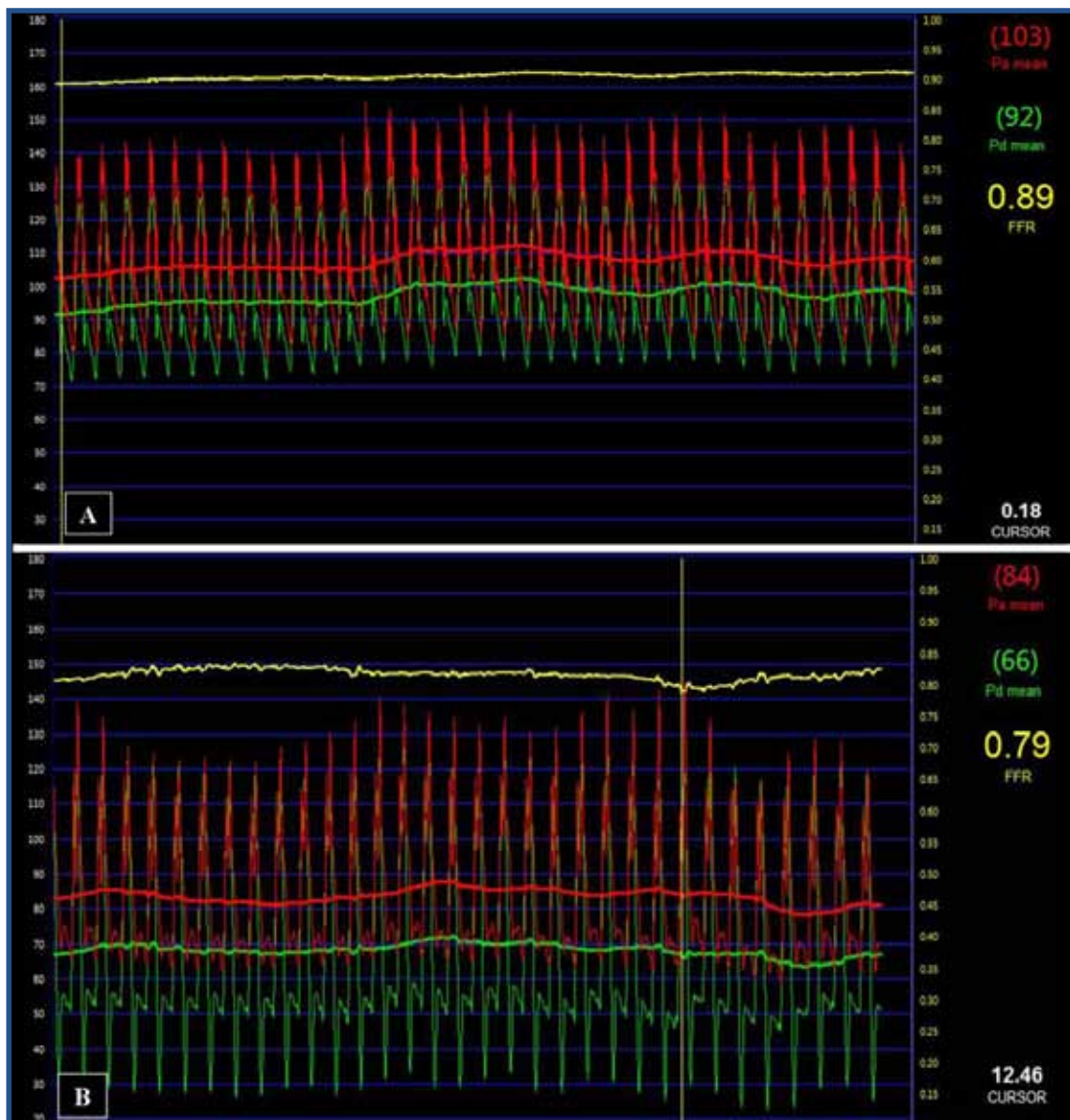
Uprkos brojnim nedostacima, koronarna angiografija je i dalje zlatni standard za otkrivanje MM u medijalnom segmentu LAD. Tipičan angiografski nalaz karakteriše sistolna kompresija intramiokardnog segmenta koronarne arterije sa funkcionalnim suženjem njenog lumena koja nestaje tokom diastole – fenomen davljenja ili milking effect (Slika 1)^{6,8-9,13}. Intrakoronarno davanje nitroglicerina u dozi od 200 μg povećava senzitivnost koro-

narne angiografije za otkrivanje MM⁶⁴⁻⁶⁵. Postoje dve teorije koje objašnjavaju ovaj fenomen. Hongo i saradnici pokazali su da nitroglicerina značajno povećava procenat dijametra stenozе (%DS) u nivou MM u sistoli (25 vs 65 %, p=0,01), i to ne samo kao posledica vazodilatacije lumena LAD proksimalno i distalno od MM već i usled dodatnog smanjenja minimalnog lumen dijametra (MLD) u nivou MM u sistoli (1,0 vs 0,7, p=0,01)⁶⁴. Oni su pretpostavili da nitroglicerina ima dvojako dejstvo: a) povećava komplijansu zida koronarne arterije relaksacijom glatke muskulature medije i b) deluje pozitivno inotropno na miokard zbog pada arterijskog krvnog pritiska, te usled spoljne kompresije intramiokardnog segmenta LAD u sistoli dolazi do dodatnog suženja lumena arterije. Herrmann i saradnici su takođe potvrdili da nitroglicerina značajno povećava %DS u nivou MM u sistoli (30,8 % vs 43,5 %, p<0,05), ali su umesto smanjenja MLD primetili umerenu vazodilataciju i blago povećanje MLD⁶⁵. Oni su pretpostavili da je povećanje %DS u nivou MM u sistoli posledica vazodilatacije LAD proksimalno i distalno od MM i limitirajućeg dejstva premošćujućih miokardnih vlakana koji sprečavaju značajniju vazodilataciju intramiokardnog segmenta LAD. Takođe, u istoj studiji, Herrmann i saradnici su dokazali da u nivou MM postoji i poremećaj vazodilatacije zavisne od endotela tako što su nakon intrakoronarnog ubrizgavanja acetilholina u dozi od 10⁻⁶-10⁻⁴ mol/L primetili da kod 90 % bolesnika sa MM dolazi do paradoksalne vazokonstrikcije LAD, kako u sistoli tako i u diastoli⁶⁵. Vazokonstrikcija je bila značajno veća u nivou MM u odnosu na segmente LAD proksimalno i distalno od MM. Poznato je da acetilholin vezivanjem za muskarinske holinergičke receptore stimuliše oslobađanje vazodilatatornih supstanci iz endotela kao što je EDRF (endothelium-derived relaxing factor, NO)⁶⁶. Paradoksalna vazokonstrikcija koronarne arterije pod uticajem acetilholina ukazuje na poremećaj vaskularnog odgovora i oštećenu vazodilatatornu funkciju endotela u nivou MM⁶⁵⁻⁶⁶.

Intravaskularni ultrazvuk i frakciona rezerva protoka

Studije sa intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) pokazale su i da je sistolna kompresija LAD po pravilu ekscentrična, a da MM ima karakterističan izgled polumeseca („half-moon“ sign) – vidi se kao anehogena promena polumesečastog oblika koja se nalazi između epikardijalnog tkiva i intramiokardnog segmenta LAD koji okružuje^{34,38-39}. Ge i saradnici pokazali su da je IVUS senzitivniji od koronarne angiografije za otkrivanje MM na LAD i da se karakterističan znak polumeseca javlja u svim slučajevima (62/62; 100 %), bez obzira da li je MM prikazan na inicijalnoj koronarografiji³⁹. U istoj studiji otkriveno je i postojanje aterosklerotskog plaka u segmentu LAD proksimalno od MM kod gotovo svih bolesnika koji su podvrgnuti IVUS ispitivanju (61/62; 98 %), čak i u slučajevima kada plak nije viđen na koronarnoj angiografiji³⁹.

Velike nade u proceni funkcionalne značajnosti MM na LAD polagane su otkrićem frakcione rezerve protoka (FFR) koja je definisana kao odnos između intrakoronarnog pritiska izmerenog distalno od stenozе (Pd) i aor-



Slika 4. Frakciona rezerva protoka (FFR). A. FFR nakon iv. aplikacije adenozina (140/mcg/kg); B. FFR nakon iv. aplikacije dobutamina (40/mcg/kg). Uočava se razlika u vrednostima konvencionalnog FFR-a nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije dobutamina („FFR paradox“). Na slici 4B vidi se fenomen usisavanja i pojava dijastolnog gradijenta pritiska.

tnog pritiska (Pa) u uslovima maksimalne hiperemije koja se postiže intrakoronarnim ili intravenskim ubrizgavanjem adenozina⁶⁷⁻⁶⁸. Prednosti FFR-a u odnosu na CFR su što je on potpuno nezavisan od srčane frekvence i arterijskog krvnog pritiska. Međutim, rezultati su bili prilično kontradiktorni. Ni u jednom slučaju primenom konvencionalnog FFR-a nije utvrđena funkcionalna značajnost MM na LAD (>0,8) (Slika 4A)⁶⁹⁻⁷⁰. Procenjeno je da konvencionalni FFR nije validan u proceni funkcionalne značajnosti MM na LAD iz sledećih razloga:

1. Prvo, konvencionalni FFR predstavlja odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom celog srčanog ciklusa ($\text{mean FFR} = \text{mean Pd} / \text{mean Pa}$).

2. Drugo, merenjem intrakoronarnog pritiska kroz LAD (u nivou MM, proksimalno i distalno od MM) pokazano je da kod MM postoje poremećaji fiziologije koronarnog protoka sa nastankom dva hemodinamska fenomena: „overshooting“ fenomen i fenomen usisavanja (sucking fenomen)⁶⁶. „Overshooting“ fenomen podrazumeva postojanje visokog intrakoronarnog pritiska, naročito u se-

gmentu LAD proksimalno od MM, koji je veći od sistolnog krvnog pritiska u aorti, a svoj maksimum dostiže u sredini dijastole („pressure shift“)⁵³. Fenomen usisavanja podrazumeva pojavu veoma negativnog intrakoronarnog pritiska u dijastoli (do -40 mmHg) u nivou MM i distalno od njega^{53,69}. Ova dva hemodinamska efekta značajno utiču na srednje vrednosti mean Pd i mean Pa, a samim tim i na vrednosti konvencionalnog FFR-a.

Imajući u vidu da MM predstavlja dinamičnu, tranzitornu stenozu koja zavisi od stepena sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD, nekoliko autora sugerisalo je da je za procenu njegove funkcionalne značajnosti potrebna inotropna stimulacija miokarda koja se postiže intravenskim davanjem dobutamina⁶⁹⁻⁷². Bartunek i saradnici su pokazali da se kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću (LAD) vrednosti FFR-a dobijene nakon iv. davanja dobutamina u dozama do 40 mcg/kg/min. statistički značajno ne razlikuju u odnosu na vrednosti FFR-a dobijene nakon intrakoronarne aplikacije adenozi-

na⁷³. Oni su pokazali da dobutamin u dozi većoj od 20 mcg/kg/min. ima sličan efekat kao i adenozin, odnosno da je mikrovaskularna rezistencija minimalna i konstantna, a da se sa daljim povećanjem doze dobutamina do 40 mcg/kg/min. ubrzava samo srčana frekvencija i povećava dvostruki proizvod⁷³. Eksperimentalnim studijama dokazano je da dobutamin, pored pozitivnog inotropnog i hronotropnog dejstva, ima i vazodilatatorno dejstvo stimulacijom β_2 -adrenergičkih receptora u intramiokardnim arteriolama⁷³⁻⁷⁵. Ipak, velika razlika između vrednosti konvencionalnog FFR-a dobijenim nakon iv. aplikacije dobutamina i iv. aplikacije adenozina (140 mcg/kg/min.) primećena je kod bolesnika sa izolovanim MM na LAD („FFR paradox“) (Slika 4)⁶⁹⁻⁷⁰.

Escaned i saradnici su otišli još dalje, pa su poredili vrednosti konvencionalnog i dijastolnog FFR-a nakon iv. aplikacije adenozina i iv. aplikacije dobutamina u doza od 10 i 20 mcg/kg/min. kod 12 bolesnika sa izolovanim MM na LAD koji su imali pozitivan test opterećenja i/ili elektrokardiografske promene koje su ukazivale na ishemiju miokarda u zoni vaskularizacije LAD⁶⁹. Dijastolni FFR (d-FFR) definisan je kao odnos između srednjih vrednosti Pd i Pa dobijenih tokom dijastole u uslovima maksimalne hiperemije (d-FFR=d-Pd/d-Pa)⁷⁶. Abe i saradnici pokazali su da kod bolesnika sa jednosudovnom koronarnom bolešću (LAD) d-FFR ima visoku senzitivnost i specifičnost (95 % i 100 %) za datu cut-off vrednost 0,76. Escaned i saradnici utvrdili su da d-FFR nakon iv. aplikacije dobutamina ima bolju korelaciju sa simptomatskim MM nego konvencionalni FFR ili d-FFR nakon iv. aplikacije adenozina⁶⁹. Oni su zaključili sledeće: 1) funkcionalna značajnost MM može se postići samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom, 2) pojava dijastolnog gradijenta pritiska ukazuje da MM dominantno utiče na hemodinamiku koronarnog protoka u dijastoli, 3) d-FFR može da otkrije postojanje funkcionalno značajnog MM i kada je konvencionalni FFR normalan (>0,8) i 4) d-FFR se zasniva na isključenju sistolne komponente srčanog ciklusa (Slika 4B)⁶⁹.

Značaj d-FFR je utoliko veći ako se ima u vidu da su novija istraživanja pokazala da klinička manifestacija IBS kod bolesnika sa izolovanim MM ne korelira sa maksimalnim stepenom sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD ($r=0,32$, $p=0,63$), već sa maksimalnim stepenom redukcije lumena arterije u sredini dijastole ($r=0,95$, $p<0,001$)⁴⁰.

Kompjuterizovana tomografija koronarnih arterija

Kompjuterizovana tomografija koronarnih arterija (CTCA-computed tomography coronary angiography), kao neinvazivna dijagnostička metoda, danas ima sve veću ulogu u otkrivanju i evaluaciji morfoloških karakteristika MM (dužina, debljina premošćujućih miokardnih vlakana, lokalizacija, odnos intramiokardnog segmenta LAD sa IVS i prednjim zidom desne komore, broj MM, kao i broj zahvaćenih koronarnih arterija)^{28,77}. Incidenca MM na CTCA je značajno veća nego na koronarnim angiografijama (58 % vs 13,3 %)⁷⁷. CTCA ima glavnu ulogu u klasifikaciji MM, odnosno u razlikovanju površnog tipa MM od dubokog i intrakavitarnog tipa MM. Primećeno je da je sistolna kompresija na koronarnoj angiografiji

vidljiva isključivo kod dubokog i intrakavitarnog tipa MM (97,5 %)⁷⁷. Nedostatak CTCA je taj što ne može da proceni funkcionalnu značajnost MM na LAD, već su za to neophodni neinvazivni i invazivni dijagnostički testovi.

Terapija

Treba istaći da ne postoje velike prospektivne randomizovane studije koje bi utvrdile optimalnu terapiju u lečenju MM na LAD s obzirom na to da se radi o retkoj anomaliji koronarnih arterija. Terapija može biti neinvazivna (medikamentna) i invazivna (perkutana i hirurška).

Medikamentna terapija

Medikamentna terapija ima primarnu ulogu u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM.

Beta-blokatori su lek prvog izbora u lečenju simptomatskih bolesnika sa izolovanim MM na LAD^{16,78}. Ovi lekovi imaju negativno hronotropno i inotropno dejstvo, produžavaju dijastolu, smanjuju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i normalizuju koronarni protok unutar MM^{16,35,79}.

Kalcijumski antagonisti su lek izbora ukoliko postoje kontraindikacije za beta-blokatore (HOBP, bradikardija, AV blok, srčana insuficijencija, pojačana hipoglikemija u pacijenata sa juvenilnim dijabetesom melitusom), ili ukoliko postoji koronarni vazospazam^{16,80}.

Nitrati su kontraindikovani kod simptomatskih bolesnika sa MM na LAD zbog toga što povećavaju stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta LAD i mogu da provociraju ishemiju miokarda^{16-17,64}.

Perkutana koronarna intervencija

Prva perkutana koronarna intervencija (PCI) sa ugradnjom metalnog stenta u intramiokardni segment LAD urađena je 1995. godine⁸¹. Ugradnjom stenta smanjuje se stepen sistolne kompresije u nivou MM, smanjuje se %DS i aree stenozе (%AS) i poboljšava hemodinamika koronarnog protoka^{37,82}. Međutim, PCI nije dala očekivane rezultate jer je primećena veća učestalost komplikacija kao što su perforacija LAD, fraktura stenta sa posledičnom trombozom i in-stent restenoza^{16,83-87}. Perforacija LAD je najverovatnije posledica veoma istanjene intime arterijskog krvnog suda pod MM, dok je fraktura stenta posledica mehaničke kompresije intramiokardnog segmenta LAD od strane vlakana MM^{7,16,83-87}. Najčešća komplikacija je in-stent restenoza sa incidencom oko 46 % nakon 7 nedelja^{7,16,82}. Iako se smatra da je intima u nivou MM uglavnom zaštićena od ateroskleroze, pretpostavlja se da je glavni uzrok restenoze mehanička povreda istanjene intime i medije tokom ugradnje stenta koja dovodi do intimalne hiperplazije^{16,82}. Smanjenje učestalosti in-stent restenoze postignuto je primenom stentova sa oslobađanjem leka, ali nije redukovana pojava perforacije LAD i frakture stenta^{16,88-91}.

Hirurška terapija

Hirurška terapija se izvodi ukoliko, i pored primenjene medikamentne terapije, perzistiraju simptomi i znaci ishemije miokarda, ili ukoliko PCI nije moguća. Podrazumeva

odstranjivanje premošćujućih miokardnih vlakana (miotomija) ili aorto-koronarnu bypass operaciju (CABG)^{7,16,92-103}.

Miotomija je hirurška metoda izbora kod pedijatrijskih bolesnika koji imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju i simptome i/ili znake ishemije miokarda^{95,97}. Ipak, tokom miotomije može doći do perforacije prednjeg zida desne komore ili formiranja aneurizme leve komore nakon operacije^{7,16,93-94,99,103}. Zato veoma važnu ulogu u planiranju hirurškog zahvata kod bolesnika sa MM na LAD ima detaljno morfološko ispitivanje MM na CTCA.

CABG je hirurška metoda izbora kod simptomatskih bolesnika koji imaju MM i aterosklerozu segmenta LAD proksimalno od MM¹⁰².

Zahvalnost: Rad je finansiran sredstvima projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (III41022).

Reference

- Teofilovski G, Filipovic B, Bogdanovic, et al. Myocardial bridges over coronary arteries in Cercopithecus. *Ann Anat* 1992;174:435-439.
- Teofilovski-Parapid G, Kreclovic G. Coronary artery distribution in Macaca fascicularis (Cynomolgus). *Lab Animals* 1998;32:200-205.
- Goldner B, Sagić D, i sar. Klinička radiologija kardiovaskularnog sistema. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2002, Beograd
- Baptista CAC, DiDio LJA, Teofilovski-Parapid G. Variations in length and termination of the ramus circumflexus of the human left coronary artery. *Anat Anz* 1990;171:247-253.
- Teofilovski-Parapid G, Kanjuh V, Parapid B. Myocardial bridging phenomenon and myocardial ischemia. *Med Data Rev* 2009;1(3):15-20 (on line:www.md-medicaldata.com).
- Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J* 2005; 26: 1159-1168.
- Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002;106:2616-2622.
- Kalaria VG, Koradia N, Breall JA. Myocardial Bridge: a Clinical Review. *Cath Cardiovasc Interv.* 2002; 57: 552-556.
- Bourassa MG, Butnaru A, Lesperance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: Overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:351-359.
- Reymann HC. Disertaio de vasis cordis propriis. *Bibl Anat* 1737 ;359-379.
- Black S. A case of angina pectoris with dissection. *Memoirs Med Soc Lond* 1805;6:41.
- Geiringer E. The mural coronary. *Am Heart J* 1951;41:359-368.
- Porstmann W, Iwig J. Die intramurale coronarie im angiogramm. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1960;92:129-133.
- Loukas M, Curry B, Bowers M, et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. *J Anat* 2006; 209: 43-50.
- Loukas M, Kriegenbergh von K, Gilkes M, et al. Myocardial bridges: A Review. *Clin Anat* 2011;24:675-683.
- Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J* 2011;75:1559-1566.
- Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol* 1976; 37:993-999.
- Ishimori T, Raizner AE, Chahine RA, Awdeh M, Luchi RJ. Myocardial bridges in man: clinical correlation and angiographic accentuation with nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1977; 3:59-65.
- Greenspan M, Iskandrain AS, Catherwood E, Kimbiris D, Bemis CE, Segal BL. Myocardial bridging of the left anterior descending artery: evaluation using exercise thallium-201 myocardial scintigraphy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1980; 6:173-180.
- Rossi L, Dander B, Nidasio GP, et al. Myocardial bridges and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1980; 1:239-245.
- Irvin RG. The angiographic prevalence of myocardial bridging. *Chest* 1982; 81:198-202.
- Soran O, Pamir G, Erol C, Kocakavak C, Sabah I. The incidence and significance of myocardial bridge in a prospectively defined population of patients undergoing coronary angiography for chest pain. *Tokai J Exp Clin Med* 2000; 25:57-60.
- Kramer JR, Kitazume H, Proudfit WL, Soncs FM Jr. Clinical significance of isolated coronary bridges: benign and frequent condition involving the left anterior descending artery. *Am Heart J* 1982; 103:283-288.
- Polacek P. Relation of myocardial bridge and loops on the coronary arteries to coronary occlusions. *Am Heart J* 1961; 61:44-52.
- Tomanović-Koković J, Teofilovski-Parapid G, Oklobdžija M, et al. The influence of the myocardial bridging phenomenon on the myocardial structure and the coronary arteries wall structure changes. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(2):148-152
- Angelini P, Trivellato M, Donis J, Leachman RD. Myocardial bridges: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 26:75-88.
- Ferreira AG Jr, Trotter SE, Konig B Jr, et al. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J* 1991; 66:364-367.
- Edward JC, Burnsides C, Swarm RL, Lansing AJ. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in human heart. *Circulation* 1956;13:235.
- Konen E, Goitein O, Sternik L, et al. The prevalence and anatomical patterns of intramuscular coronary arteries: a coronary computed tomography angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):587-93.
- Morales AR, Romanelli R, Tate LG, Boucek RJ, de Marchena E. Intramural left anterior descending coronary artery: significance of the depth of the muscular tunnel. *Hum Pathol* 1993; 24:693-701.
- Beauman GJ, Vogel RA. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(1):108-113.
- Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2333-2342.
- Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, et al. 47. Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *Eur Heart J* 1997;18:69-77.
- Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;11:1465-1478.
- Lovell JM, Knight JC. Invasive assessment of myocardial bridges. *Heart* 2003;89:699-700.
- Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1637-1645.
- Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional characteristics of myocardial bridging: a combined angiographic and intracoronary Doppler flow study. *Eur Heart J* 1997;18:434-442.
- Klues HG, Schwarz ER, vom Dahl J, Reffelmann T, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-2913.
- Ge J, Erbel R, Rupprecht HJ, Koch L, et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994;89:1725-1732.
- Ge J, Jeremias A, Rupp A, Abels M, et al. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. *Eur Heart J* 1999;20:1707-1716.
- Schwarz ER, Gupta R, Haager PK, et al. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: Proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology* 2009;112: 13-21.
- Bonvini RF, Alibegovic J, Perret X, et al. Coronary myocardial bridge: An innocent bystander? *Heart Vessels* 2008;23:67-70.
- Ciampricotti R, El Gamal M. Vasospastic coronary occlusion associated with a myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;14:118-120.

44. De Winter RJ, Kok WE, Piek JJ. Coronary atherosclerosis within a myocardial bridge, not a benign condition. *Heart* 1998;80:91-93.
45. Scher AM. Absence of atherosclerosis in human intramyocardial coronary arteries: A neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2000;149:1-3.
46. Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology of myocardial bridges and their role in the pathogenesis of coronary disease. *Bull Exp Biol Med* 2002;134:593-596.
47. Duygu J, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. Myocardial bridge: A bridge to atherosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:12-16.
48. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Comparison of angiographic and intravascular ultrasonic detection of myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 2008;102: 1608-1613.
49. Bayrak F, Degertekin M, Eroglu E, et al. Evaluation of myocardial bridges with 64-slice computed tomography coronary angiography. *Acta Cardiol* 2009;64:341-346.
50. Kawawa Y, Ishikawa Y, Gomi T, et al. Detection of myocardial bridge and evaluation of its anatomical properties by coronary multislice spiral computed tomography. *Eur J Radiol* 2007;61: 130-138.
51. Aleksandric S, Parapid B, Jankovic R, et al. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery: depiction rate and morphologic features by coronary angiography in symptomatic patients. In Cabral RH, ed. XXII ISMS, February 12-16, 2012 Sao Paulo, Brasil. Bologna: MEDIMOND-Monduzzi Editore International Proceedings Division, 2012:75-80.
52. Ishii T, Hosoda Y, Osaka T, et al. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. *J Pathol* 1986;148:279-291.
53. Ge J, Erbel R, Gorge G, Haude M, Meyer J. High wall shear stress proximal to myocardial bridging and atherosclerosis: intracoronary ultrasound and pressure measurements. *Br Heart J* 1995;73:462-465.
54. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Myocardial bridges are free from atherosclerosis: Overview of the underlying mechanisms. *Can J Cardiol* 2009; 25:219-222.
55. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-2042.
56. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: Molecular, cellular and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-2393.
57. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge: an ultrastructural study. *Mod Pathol* 1991;4:424-431.
58. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. *J Pathol* 1998;185:4-9.
59. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997;430:163-171.
60. Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. *J Pathol* 2001;193:408-414.
61. Risse M, Weiler G. Coronary muscle bridge and its relations to local coronary sclerosis, regional myocardial ischemia and coronary spasm: a morphometric study [German]. *Z Kardiol* 1985;74:700-705.
62. Campbell GR, Campbell JH. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Mol Pathol* 1988;48:1-11.
63. Haust MD, More RH, Movat HZ. The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1960;37:377-389.
64. Hongo Y, Tada H, Ito K, et al. Augmentation of vessel squeezing at coronary-myocardial bridge by nitroglycerin: study by quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1999;138:345-350.
65. Herrmann J, Higano ST, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Myocardial bridging is associated with alteration in vasoreactivity. *Eur Heart J* 2004;25:2134-2142.
66. Ludmer LP, Selwyn PA, Shook LT, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Eng J Med* 1986;315:1046-1051.
67. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-3193.
68. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of myocardial fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
69. Escaned J, Cortes J, Flores A, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:226-233.
70. Hakeem A, Cilingiroglu M, Leesar M. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: Fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine. *Cath Cardiovasc Interv* 2010;75:229-235.
71. Diefenbach C, Erbel R, Treese N, Bollenbach E, Meyer J. Incidence of myocardial bridges after adrenergic stimulation and decreasing afterload in patients with angina pectoris, but normal coronary arteries. *Z Kardiol* 1994;83:809-815.
72. Carvalho VB, Macruz R, De'court LV, et al. Hemodynamic determinants of coronary constriction in human myocardial bridges. *Am Heart J* 1984;108:73-80.
73. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, de Bruyne B. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999;100:243-249.
74. Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrick TA, Braunwald E. Effects of catecholamines, exercise, and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974;54:563-575.
75. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary b-receptor stimulation. *Circ Res* 1993;73:252-263.
76. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary stenoses. Comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000;102:2365-2370.
77. Kim PJ, Hur G, Kim SY, et al. Frequency of myocardial bridges and dynamic compression of epicardial coronary arteries: A comparison between computed tomography and invasive coronary angiography. *Circulation* 2009;119:1408-1416.
78. Bestetti RB, Costa RS, Zucolotto S, Oliveira JS. Fatal outcome associated with autopsy proven myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Eur Heart J* 1989;10: 573-576.
79. Nair CK, Dang B, Heintz MH, Sketch MH. Myocardial bridges: Effect of propranolol on systolic compression. *Can J Cardiol* 1986;2:218-221.
80. Joyal D, Charbonneau F. Vasospasm and myocardial bridge. *Can J Cardiol* 2003; 19:1440-1442.
81. Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995;74:90-92.
82. Haager PK, Schwarz ER, vom Dahl J, et al. Long term angiographic and clinical follow up in patients with stent implantation for symptomatic myocardial bridging. *Heart* 2000;84:403-408.
83. Berry JF, von Mering GO, Schmalfuss C, Hill JA, Kerensky RA. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery: A case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. *Cathet Cardiovasc Interv* 2002;56:58-63.
84. Tandar A, Whisenant BK, Michaels AD. Stent fracture following stenting of a myocardial bridge: Report of two cases. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;71:191-196.
85. Prendergast BD, Kerr F, Starkey IR. Normalization of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent. *Heart* 2000;83:705-707.
86. Kursaklioglu H, Barcin C, Iyisoy A, et al. Angiographic restenosis after myocardial bridge stenting: A comparative study with direct stenting of de-novo atherosclerotic lesions. *Jpn Heart J* 2004;45:581-589.
87. Tomasevic M, Dikic M, Ostojic M. Stenting a myocardial bridge: a wrong decision in STEMI?. *Acta Cardiol* 2011 Feb;66(1):89-91.
88. Singh H, Singh C, Kumar A, Aggarwal N, Banerji A. Acute myocardial infarction secondary to myocardial bridge treated with drug eluting stent. *Indian Heart J* 2005;57:734-737.
89. Kunamneni PB, Rajdev S, Krishnan P, et al. Outcome of intracoronary stenting after failed maximal medical therapy in patients

- with symptomatic myocardial bridge. *Cathet Cardiovasc Interv* 2008;71:185-190.
90. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
 91. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Impact of myocardial bridging on clinical outcome after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2009;103:1344-1348.
 92. Binet JP, Planche C, Leriche H, et al. Myocardial bridge compressing the anterior inter-ventricular artery: Apropos of a successfully operated case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1975;68:85-90.
 93. Iversen S, Hake U, Mayer E, et al. Surgical treatment of myocardial bridging causing coronary artery obstruction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;26:107-111.
 94. Rezaayat P, Hassan D, Amirreza S, Susan H. Myocardial bridge: Surgical outcome and midterm follow up. *Saudi Med J* 2006;27:1530-1533.
 95. Walters DL, Aroney CN, Radford DJ. Coronary stenting for a muscular bridge in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2003;13:377-379.
 96. Tio RA, Ebels T. Ventricular septal rupture caused by myocardial bridging. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1369-1370.
 97. Downar J, Williams WG, McDonald C, Wingle ED, McCrindle BW. Outcome after "unroofing" of a myocardial bridge of the left anterior descending coronary artery in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2004;25:390-393.
 98. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL, Duffy CE. Supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging in a child. *Ann Thorac Surg* 1999;68:244-246.
 99. Baryalei MM, Tirilomis T, Buhre W, Kazmaier S, Schoendube FA, Aleksic I. Off-pump supraarterial decompression myotomy for myocardial bridging. *Heart Surg Forum* 2005;8:E49-E54.
 100. Li W, Li Y, Sheng L, Gong Y. Myocardial bridge: Is the risk of perforation increased? *Can J Cardiol* 2008;24:e80-e81.
 101. Faruqui AMA, Maloy WC, Felner JM, et al. Symptomatic myocardial bridging of coronary artery. *Am J Cardiol* 1978;41:1305-1310.
 102. Parashara DK, Ledley GS, Kolter MN, Yazdanfar S. The combined presence of myocardial bridging and fixed coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1170-1172.
 103. Zwaan C de, Wellens HJJ. Left ventricular aneurysm subsequent to cleavage of myocardial bridging of a coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1345-1348.

Abstract

Myocardial Bridges: From Incidental Findings to Myocardial Ischemia

Srdjan Aleksandrić¹, Biljana Parapid¹, Radmila Janković², Ivana Nedeljković^{1,3}, Branko Beleslin^{1,3}, Dragan Simić^{1,3}, Ana Đorđević Dikić^{1,3}, Jelena Stepanović^{1,3}, Miloje Tomašević^{1,4}, Vladan Vukčević^{1,3}, Milan Dobrić¹, Miodrag Ostojić³, Gordana Teofilovski-Parapid⁵

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Medical Faculty, University of Belgrade, ²Institute of pathology, Medical Faculty, University of Belgrade, ³Medical Faculty, University of Belgrade, ⁴Medical Faculty, University of Kragujevac, ⁵Institute of anatomy "Niko Miljanic", Medical Faculty, University of Belgrade

This article reviews current knowledge about morphology, pathophysiology, clinical relevance and treatment of myocardial bridges. Myocardial bridging (MB) is a congenital coronary abnormality defined as a segment of a major epicardial coronary artery running intramurally through the myocardium, usually affecting the left anterior descending artery (LAD). Because of incomplete understanding of the pathophysiology of MB, their clinical significance has been the subject of debate for the last 20 years. Although MB is generally considered as benign condition, there are many reports suggesting that this anomaly is associated with angina, acute coronary syndrome, myocardial infarction, arrhythmias and even sudden death. MB may cause ischemic heart disease by two distinct mechanisms. One is systolic compression of the intramural segment of LAD, resulting in delayed early diastolic artery relaxation, reduced blood flow reserve and decreased myocardial perfusion. The other is the development of atherosclerotic lesions of the LAD proximal to the MB, occurring because of hemodynamic disturbances influenced by retrograde blood flow up toward the LAD ostium at systole. New investigational tools in the cardiac catheterization laboratory (quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, intracoronary Doppler, fractional flow reserve) have revealed morphological and hemodynamical alterations during diastole. Medical therapy (beta-blockers, calcium channel-blockers) has a major role in the treatment of symptomatic patient with MB. Nitrates are contraindicated because they have been shown to increase the systolic compression of the affected portion of the vessel.

Key words: myocardial bridging, coronary arteries, myocardial ischemia, blood flow, coronary angiography