

# Dijagnostičke i terapijske mogućnosti u liječenju stenoze intrakranijskih krvnih žila

---

Šunde, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:305461>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Domagoj Šunde

Dijagnostičke i terapijske mogućnosti u liječenju  
stenoze intrakranijskih krvnih žila

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu neurologiju i cerebrovaskularne bolesti  
Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc.  
Zdravke Poljaković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA:

a. – arterija

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

AHA – American Heart Association

AIMU – akutni ishemijski moždani udar

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score

BADDASS – Balloon guide with large bore distal access catheter with dual aspiration with stent-retriever as standard approach

BES – balonom šireći stent

CADASIL – cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom

CARESS – Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis

CE-MRA – „*contrast enhanced*“ magnetska rezonantna angiografija

CHANCE – Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance

CNS – središnji živčani sustav

CRP – C-reaktivni protein

CT – komputorizirana tomografija

CTA – kompjuterizirana tomografska angiografija

DAPT – dvostruka antiagregacijska terapija

DOAC – direktni oralni antikoagulantni lijekovi

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

DWI – diffusion-weighted imaging

EC-IC – ekstracerebralno - intracerebralna

EDAS – encefaloduroarteriosinangioza

EKG - elektrokardiografija

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

GCS – Glasgow Coma Score

GUK – glukoza u krvi

ICA – unutarnja karotidna arterija

ICAD – intrakranijska aterosklerotska bolest

ICAS – intrakranijska aterosklerotska stenoza

ICH – intracerebralno krvarenje

ICS – intrakranijska stenoza

K - kalij

KKS – kompletna krvna slika

MATCH – Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients

MCA – srednja cerebralna arterija

MMA – srednja meningealna arterija

MR – magnetska rezonanca

MRA – magnetska rezonantna angiografija

mRS – modificirana Rankin skala

MU – moždani udar

Na - natrij

NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NCCT – nekontrastna kompjuterizirana tomografija

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

NJIL – neurološka jedinica intenzivnog liječenja

PFO – patentni foramen ovale

PROGRESS – Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study

PTAS – perkutana transluminalna angioplastika sa stentiranjem

PV – protrombinsko vrijeme

RTG – rendgen

SAH – subarahnoidalno krvarenje

SAMMPRIS – Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis

SE – sedimentacija eritrocita

SES – samošireći stent

SITS-MOST – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

SLE – sistemski eritematozni lupus

SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TOF – time-of-flight

TSA – temporalna superficijalna arterija

v. – vena

VA – vertebralna arterija

VISSIT – Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy

VW-MR – „*vessel wall*“ magnetska rezonancija

WASID – Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease

WEAVE - Wingspan Stent System Post Market Surveillance

2D – dvodimenzionalno

3D – trodimenzionalno

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY .....	II
1.Uvod.....	1
1.1.Definicija .....	1
1.2.Etiopatogeneza moždanog udara .....	2
1.3.Klinička slika .....	6
2.Dijagnostički algoritam kod sumnje na intrakranijsku stenozu.....	8
2.1.Značaj kliničkog pregleda.....	8
2.2.Neurolisovne metode .....	9
2.2.1.CT mozga.....	9
2.2.2.MR mozga .....	10
2.2.3.Angiografske slikovne metode .....	11
3.Terapijski pristup liječenju stenozе .....	14
3.1.Mogućnosti medikamentoznog liječenja .....	14
3.2.Endovaskularno liječenje .....	17
3.3.Neurokirurško liječenje.....	23
4.Zaključak .....	26
5. Zahvale .....	27
6. Literatura .....	28
7. Životopis.....	32

# SAŽETAK

Dijagnostičke i terapijske mogućnosti u liječenju stenoze intrakranijskih krvnih žila

Domagoj Šunde

Stenoza intrakranijskih krvnih žila je bolest velikih krvnih žila glave koja može svojom progresijom uzrokovati tranzitornu ishemijsku ataku ili ishemijski moždani udar. Ishemijski moždani udar je 2. po uzroku smrti u Republici Hrvatskoj, s 8,7% svih umrlih godišnje, što ističe važnost ranog prepoznavanja bolesti i brzo reagiranje za pravodobno liječenje. Širok opseg podležećih stanja i bolesti mogu dovesti do razvitka ishemijskog moždanog udara progresijom osnovne bolesti. Stenozi intrakranijskih arterija i druge uzroke moždanog udara razlučujemo modernim tehnikama: anamnezom, kliničkim pregledom, sustavom bodovanja neurološkog statusa (GCS) i težine moždanog udara (NIHSS), nekontrastnim neuroslikovnim metodama (MR i CT) i angiografskim tehnologijama (DSA, MRA i CTA) kojima identificiramo lokaciju sužene ili okludirane arterije i ishemiziranog moždanog tkiva. Uspoređujući međusobno neuroslikovne metode, može se reći da svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke u odnosu na ostale, koji definiraju kada ih je najbolje koristiti, ovisno o etiologiji moždanog udara i vremenu njegovog nastanka. Današnje strategije liječenja intrakranijske arterijske stenoze inkorporiraju medikamentozne, endovaskularne i neurokirurške terapijske opcije čije se učinkovitosti međusobno uspoređuju u velikim studijama. Iako su kliničke studije do sada zagovarale superiornost agresivne medikamentozne terapije DAPT-om za liječenje intrakranijske stenoze nad endovaskularnim intervencijama uz stentiranje, novi dizajnovi stentova su u suvremenim studijama pokazali obećavajuće rezultate zbog kojih stentiranje ima mjesto u standardu za liječenje ICS-a. Ishemijski moždani udar je neurološko hitno stanje koje se zbrinjava u neurološkoj jedinici za intenzivno liječenje uz endarterektomiju ili fibrinolizu, ovisno o vremenskom intervalu između početka simptoma bolesti i aplikaciji terapije. Iako je neurokirurški pristup liječenju intrakranijskoj stenozu i akutnom moždanom udaru do sada pokazao gore rezultate od standarda liječenja, nove strategije ovog tipa liječenja su također pokazale potencijal za buduće češće korištenje.

Ključne riječi: intrakranijska stenoza, ishemijski moždani udar, antiagregacijska terapija, stent



# SUMMARY

Diagnostic and therapeutic options for treatment of intracranial vessel stenosis

Domagoj Šunde

Intracranial blood vessel stenosis is a type of large cranial artery disease which can result in a transitory ischemic attack or an ischemic stroke via its progression. The ischemic stroke is the second most common cause of death in the Republic of Croatia, taking up 8,7% of all annual deaths, emphasizing importance of early disease recognition and swift reaction for the sake of timely treatment. A wide variety of underlying diseases and conditions may lead to the development of an ischemic stroke via primary disease progression. We discern intracranial artery stenosis and other ischemic stroke causes via modern techniques: patient history, examination, scoring systems for approximation of the neurological status (GCS) and severity of a stroke (NIHSS), noncontrast neuroimaging methods (MR and CT) and angiography technologies (DSA, MRA and CTA) with which the location of artery stenosis or occlusion and brain tissue ischemia are identified. Comparing neuroimaging methods with each other, one could say each of them have their advantages and shortcomings which define when it is best to use them, depending on the suspected stroke etiology and time of the onset of the disease. Present intracranial artery stenosis treatment strategies incorporate medical, endovascular and neurosurgical therapy options whose efficacies are being compared to each other in large-scale studies. Although clinical studies have been supporting the superiority of aggressive medical therapy with DAPT for intracranial stenosis treatment over endovascular interventions with stenting, newer stent designs have shown promising results in contemporary studies and have therefore earned stenting a place in standard of care for ICS. The ischemic stroke is a neurological emergency which requires care in a neurointensive care unit, followed along by endarterectomy and fibrinolysis, depending on the time interval between the onset of symptoms of the disease and possible therapy application. Even though neurosurgical approach to intracranial stenosis and acute ischemic stroke treatment has shown worse results than the standard of care so far, newer strategies for this type of treatment have also shown good potential for future use.

Key words: intracranial stenosis, ischemic stroke, antiplatelet therapy, stent

# 1.Uvod

## 1.1.Definicija

Stenoza intrakranijskih krvnih žila patološko je stanje koje predstavlja okluziju lumena velikih intrakranijskih arterija najčešće uslijed aterosklerotskih promjena stijenke. U slučaju progresije bolesti, odnosno tromboembolijskih događaja, ovakva promjena stijenke krvne žile dovesti će i do njezine okluzije te većeg ili manjeg poremećaja perfuzije odgovarajućeg dijela moždanog parenhima. Stenoza intrakranijske krvne žile može dovesti do TIA-e ili moždanih udara koji su, nakon bolesti kardiovaskularnog sustava, na drugom mjestu po uzroku smrti u populaciji Republike Hrvatske s 8,7% svih umrlih [1.]. ICS je prevalentnija u ljudi azijskog, afričkog i hispanijskog podrijetla, što je objašnjeno genetskim razlikama, razlikama u stilu života i drugim rizičnim faktorima koji prevladavaju posebno u tim etničkim i rasnim skupinama. Cerebrovaskularne bolesti se u prosječnoj se populaciji mogu pronaći u 12,1% slučajeva, od čega je 6,4% bilo simptomatskih, a 11,1% asimptomatskih ICS [2.]. Pojavnost intrakranijske stenozе također je ovisna o dobi, s obzirom na nakupljanje štetnih substanci u organizmu pojedinaca i gubljenje obrambenih mehanizama protiv formiranja aterosklerotskih plakova i tromboze, povećavajući prevalenciju simptomatske ICS s 4,7% kod ljudi mlađih od 50 na 19,6% kod ljudi starijih od 90 godina [2.]. Stupanj suženja lumena krvnih žila direktno je povezan s učestalošću i težinom simptoma koje uzrokuje ovo stanje zbog čega je važno pravodobno i precizno identificirati veličinu suženja lumena. Po WASID ispitivanju, rizik recidiva infarkta mozga u teritoriju zahvaćene arterije kod pacijenata sa stenozom od 50-69% je bio 11%, 18% sa stenozom od 70-79%, 30% sa stenozom 80-89% i 9% sa stenozom 90-99% [14.]. Pojedine terapijske opcije također bolje uspijevaju pri suženjima većima od 70%, kao što je stentiranje tijekom endovaskularne procedure, iako postoji veći rizik od restenoze lumena kod većih stupnjeva suženja. Danas se suženje lumena može jednostavnije identificirati tehnikama DSA i CTA, gdje se koriste WASID i NASCET kriteriji za potvrdu stenozе. WASID ispitivanje bilo je prvo prospektivno ispitivanje koje je povezivalo rizik od neuroloških sekvela s ICS, definirajući usput i formulu s kojom računamo stupanj suženja:

$$[1 - (D_{stenozirane}/D_{normalne})] \times 100 = \%$$

U WASID ispitivanju je *D<sub>normalne</sub>* bio definiran kao promjer krvne žile proksimalno od stenozе, dok je u NASCET-u ta varijabla bila priznata kao promjer krvne žile distalnije od stenozе [3.]. Štoviše, došlo se do zaključka da pacijenti sa suženjem većim od 70% imaju veći rizik od ponavljanja moždanog udara nego suženja 50-69%.

## 1.2. Etiopatogeneza moždanog udara

TOAST je sustav klasifikacije koji nam služi za identificiranje ishemijskog moždanog udara. Po TOAST sustavu etiologiju ishemijskih moždanih udara dijelimo na bolesti velikih krvnih žila (u koje ubrajamo i intrakranijske stenoze), bolesti malih krvnih žila, kardioembolijske moždane udare, moždane udare neobičnih uzroka i moždane udare nepoznatih uzroka [4.].

ICAS je bolest velikih intrakranijskih krvnih žila glave, kao što su intrakranijski segment unutarnje karotidne arterije, srednja cerebralna arterija i vertebrobazilarni arterijski sustav, sa suženjem krvožilnog lumena većim od 50% [5., 6.]. Ono je uzrok 30-43% akutnih ishemijskih moždanih udara [5.] uz veću prevalenciju u ljudi afroameričkog (15-29% svih moždanih udara) i azijskog podrijetla (30-50% svih moždanih udara), dok u bijeloj rasi čini 10% svih moždanih udara [6.]. Osim rase, tradicionalni rizični čimbenici aterosklerotske krvožilne bolesti kao što su hipertenzija, diabetes mellitus, pušenje i hiperlipidemija također povećavaju rizik od oboljenja, od čega tlak viši od 140 mmHg i koncentracija kolesterola u krvi veća od 200 mg/dL najviše utječu na pojavnost bolesti [6.]. ICAS daljnjom progresijom hipotetski može uzrokovati prolazne ishemijske napadaje, ili ishemijski moždani udar na jedan od tri načina; hipoperfuzijom moždanog tkiva koje opskrbljuje zahvaćena arterija, potpunom okluzijom lumena artery-to-artery embolizmom i širenjem aterosklerotskog plaka preko ušća penetrirajućih arterija [5., 6.].

Kardioembolizam je podvrsta arterijske okluzije uzrokovane embolusom koji potječe iz srca te da bi se uzeo u obzir kao uzrok, na srcu mora biti pronađen barem jedan potencijalni izvor embolusa. Formiranje embolusa u srcu može biti posljedica fibrilacije atriya, infarkta miokarda s posljedičnim formiranjem tromba u lijevom ventrikulu, sistoličkog zatajenja srca i patentnog foramena ovale, ateroma luka aorte, umjetnih srčanih zalistaka, bolesti zalistaka i infektivnog ili upalnog endokarditisa [5., 7.]. Atrijska fibrilacija jedna je od najistaknutijih izvora embolije, s peterostrukim povećanjem rizika od oboljenja od moždanog udara i prevalencijom u ljudi starijih od 80 godina do 10%. Pri dijagnosticiranoj fibrilaciji atriya, možemo se koristiti CHA2DS2-VASc sustavom bodovanja kako bi odredili dugotrajni rizik od manifestiranja kardioembolijskog ishemijskog moždanog udara [21.]. Spomenuti sustav bodovanja uzima u obzir kongestivno zatajenje srca od kojeg pacijent boluje, hipertenziju, dob iznad 75, ili između 65 i 74 godina, diabetes mellitus, moždani udar ili TIA u anamnezi, vaskularne bolesti i spol. Sistoličko zatajenje srca je najčešći razlog primanja u bolnicu zbog zatajenja srca. Zbog kompleksnosti stanja i potencijalne prikrivene fibrilacije atriya, zatajenje srca vodi regionalnoj stazi krvi u srcu, hiperkoagulabilnom stanju i na kraju formiranju srčanog tromba. Kardioembolijski uzrok stenoze odgovoran je za 20-31% ishemijskih moždanih udara te za razliku od ateroskleroze, ono nastaje naglo i zahvaća multiple distalne ogranke arterija kore mozga [5., 7.].

Okluzija malih krvnih žila (lakunarni infarkt) je uzrok infarkta manjeg od 20 mm bez tragova i simptoma kardioembolizma, krvožilnih bolesti ili vazospazma. Penetrirajuće krvne žile koje su ogranci Willisovog arterijskog prstena imaju posebno veliku predispoziciju za konstrikciju i okluziju zbog oštih kuteva izlaska iz velikih cerebralnih arterija. Predloženo je više patofizioloških mehanizama nastanka ovog oblika infarkta od kojih su lipohijalinoza malih perforirajućih arterija i formacija mikroateroma na mjestu grananja perforirajućih arterija iz velikih moždanih arterija (MCA, Willisov arterijski prsten i distalna bazilarna arterija) patološki dokazani [8.]. Lakunarni infarkti obuhvaćaju 10-23% akutnih ishemijskih infarkta te se češće pojavljuje u ljudi koji boluju od povišenog tlaka, diabetesa mellitusa ili su nikotinski ovisnici [5.]. Za razliku od kardioembolizma, ova bolest zahvaća subkortikalne strukture capsulu internu i coronu radiatu, pons i bazalne ganglije globus pallidus, putamen, thalamus i nucleus caudatus [8.]. Spomenute anatomske strukture odgovaraju lezijama u lentikulostrijatnoj arteriji (ogranak MCA), prednjoj horoidalnoj arteriji (ogranak ICA), talamoperforantnoj arteriji, paramedijalnim ograncima bazilarne arterije i Heubnerovoj rekurentnoj arteriji prednje cerebralne arterije [8.]. Da bi ju potvrdili kao dijagnozu kardioembolijsko izvoriste i aterosklerotsko suženje lumena proksimalnih ipsilateralnih arterija iznad 50% moraju biti isključeni [5.]. Klinička manifestacija lakunarnog infarkta je lakunarni sindrom, koji se manifestira na 20 različitih načina od kojih su najčešći čista motorna hemipareza, čisti senzorni moždani udar, ataktična hemipareza, senzomotori moždani udar i disartrija [8.]. Lakunarni sindrom uobičajeno nije popraćen sa simptomima kortikalnog oštećenja mozga kao što su agnozija, afazija, apraksija, hemianopsija ili zanemarivanje.

Neaterosklerotske vaskulopatije (NAV) su heterogena skupina neobičnih uzroka intrakranijskih stenoza koja uzrokuje 15% moždanih udara u odraslih i 20-25% moždanih udara u djece te se javljaju kao posljedica širokog spektra lokalnih i sistemskih bolesti, uključujući kolagenopatije, imunološke, hematološke, hereditarne, infektivne i idiopatske mehanizme [9.].

Disekcija kraniocervikalnih arterija odnosi se na disekciju unutarne karotidne arterije ili vertebralne arterije te je najčešći uzrok moždanih udara adolescenata i mlađih odraslih ljudi, čineći 20% svih ishemijskih moždanih udara [9.]. Uzrok disekcije može biti teška trauma glave i vrata tupim objektom i spontana disekcija idiopatske etiologije ili u sklopu urođenih arteriopatija kao što su Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom i fibromuskularna displazija [9.]. Arterijska disekcija dovodi do stenoze i okluzije krvnih žila trganjem intime od medije krvožilnog zida, zbog čega krv prolazi kroz novostvoreni prostor, stvarajući lažni krvožilni lumen i intramuralni tromb koji potom može biti izvor tromboembolijskih incidenata.

Dilatativna arteriopatija je produljenje ili proširenje intrakranijskih arterija, najčešće vertebralne i bazilarne. Nepoznat je točni uzrok bolesti, ali se smatra da povišen krvni tlak stanjuje krvožilnu mediju i laminu elasticu internu. Ona može dovesti do akutnih ishemijskih simptoma i kompresije moždanih živaca [9.].

Cerebrovaskularna amiloidna angiopatija je rijetka bolest od koje boluje stanovništvo starije od 65 godina. Bolest je karakterizirana deponiranjem  $\beta$ -amiloida u mediju i adventiciju malih i srednje velikih krvnih žila moždanog tkiva [9.]. Bolest najčešće zahvaća parijetalne i okcipitalne režnjeve kore mozga, štedeći subkortiklano tkivo bijele i sive tvari. Depoziti  $\beta$ -amiloida uništavaju glatke mišićne stanice krvnih žila, uzrokujući mikroaneurizme, fibrinoidnu nekrozu i fragmentaciju njenog zida. Ove promjene vode stvrđjavanju i suženju lumena krvnih žila, vodeći TIA-ma i kroničnim ishemijskim promjenama mozga te demenciji [9.].

Vaskulitisi su rijetka heterogena grupa bolesti patohistološki identificirana upalom zida krvnih žila koji spadaju pod klasifikaciju vaskulopatija. Od vaskulitisa velikih krvnih žila najvažniji su temporalni i Takayasu arteritis [9.]. Temporalni arteritis se javlja u pacijenata starijih od 50 godina s prevalencijom od 20:100000. Bolest zahvaća velike krvne žile glave i vrata (ICA, VA, a. subclavia) te se oboljeli žale na obostranu slijepoću, cervikalnu mijelopatiju i TIA [9.]. Predstavnik vaskulitisa srednje velikih krvnih žila čine poliarteritis nodosa i Kawasakijeva bolest. Poliarteritis nodosa je vaskulitis imunih kompleksa koji vode segmentalnim i fokalnim upalnim promjenama krvnih žila [9.]. Posljedično tome dolazi do tromboze, okluzije i cerebralne ishemije. Kawasakijeva bolest je akutna bolest djece do 5 godina uzrokovana nepoznatom infekcijom. Središnji živčani sustav zahvaća u obliku lakunarnih infarkta i ishemične cerebralne atrofije [9.]. Od vaskulitisa malih krvnih žila, Wegenerova bolest je najviše povezana s cerebrovaskularnim ishemijskim događajima. Primarni angitis središnjeg živčanog sustava (PACNS) je autoimuni nesistemijski vaskulitis koji zahvaća isključivo krvožilje mozga i kralježnične moždine [9.]. Zahvaćene krvne žile pokazuju segmentalne granulomatozne promjene i intimalno zadebljanje, vodeći do stenoze i okluzije krvnih žila. Oboljeli imaju glavobolje, simptome ishemije mozga, konvulzije, poremećaje kretanja, neuritis vidnog živca i progresivno kognitivno propadanje. Vaskulitisi se javljaju i u sklopu sistemnih bolesti vezivnog tkiva kao što su SLE, sklerodermija, reumatoidni artritis, Sjogrenov sindrom i Behcetova bolest. SLE je najprominentniji primjer vaskulitisa asociranih sa sistemskim bolestima, manifestirajući se simptomima ishemije CNS-a u 40% slučajeva te bolesti.

CADASIL je autosomno dominantna bolest koja se prikazuje kao demencija sa psihijatrijskim simptomima, ishemijskim napadajima i migrenom s aurom. Histopatološki se bolest javlja

zamjenom glatkih mišićnih stanica arterija granularnim, PAS pozitivnim zadebljanjem koja vodi hipertrofijom medije i fibrozom srednje velikih krvnih žila [9.].

Srpasta anemija je sustavna bolest s multiorganskom manifestacijom koja zahvaća i cerebrovaskularni sustav. Pojavnost moždanog udara je teška i česta komplikacija srpaste anemije te se javlja u 25% svih bolesnika. Patofiziološki ona vodi do okluzije ili stenozе proksimalnih i distalnih dijelova srednje moždane arterije (MCA) i unutarnje karotidne arterije trombom ili embolusom, aneurizme i Moyamoya bolesti [9.]. Spomenute pojave su posljedica ozljede endotela intime visokom brzinom prolaska krvi, abnormalnim oblikom i prijanjanjem polimeriziranih eritrocita na intimu krvnih žila te intimalna hiperplazija i tromboza [9.].

Moyamoya je neaterosklerotska, neupalna, kronična i progresivna vaskulopatija koja vodi postepenoj stenozu cerebralne vaskulature, posebno Willisovog arterijskog prstena i njegovih pritoka [9.]. Specifičnost Moyamoya bolesti je karakteristično velik broj transduralnih, leptomeningealnih, transosealnih i ekstrakranijalnih kolateralnih krvnih žila [9.]. Podijela bolesti je na primarnu „Moyamoya bolest“ i na sekundarnu, isto zvanu Moyamoya sindrom koja može biti posljedica raznih urođenih i stečenih stanja. Patofiziološki se bolest nedokazano javlja zbog upalnih proteina koji vode deponiranju lipida u intimu, a poslijedično proliferaciji i fibroznom zadebljanju intime i stanjenju medije [9.]. Klinički se Moyamoya ispoljava kao cerebralna ishemija ili hemoragija.

Infektivni vaskulitisi pripadaju neobičnim uzrocima intrakranijske arterijske stenozе. Raznovrsni mikroorganizmi uzrokuju vaskulitise primarnim ozljeđivanjem krvnih žila njihovom direktnom invazijom cerebrovaskularnog sustava ili sekundarnim putem imunoglobulinima, aktivacijom komplemenata, lipoproteinima, deponiranjem virusnih antigena ili imunih kompleksa, hladnim protutijelima i endotelijalnom proliferacijom [9.]. Upala kao posljedica ozljede krvožilnog zida potom vodi subendotelijalnoj proliferaciji, stenozu lumena krvožilja, trombozi i cerebralnom infarktu ili mikotičnim aneurizmama [9.].

Neoplastična vaskulopatija je posljedica invazije intrakranijskog krvožilja neoplazmama, vodeći naglom razvoju ishemijskog MU-a. Najčešći tumori koji isključivo napadaju cerebrovaskularni sustav su difuzni veliki B stanični limfom, multipli mijelom, T stanična leukemija i hairy-cell leukemija [5.].

Radijacijom inducirani vaskulitisi su rijetka posljedica radijacijske terapije glave, vrata ili medijastinuma. Klinički se javljaju kao ubrzanje aterosklerotskih procesa intrakranijskih arterija, poslijedično tome je razvoj njihove stenozе i na kraju ishemijski moždani udar [9.].

Vaskulopatija ovisnika o drogi je postala važan uzročnik intrakranijske stenozе i naglih ishemijskih moždanih udara u adolescenata i mladih ljudi. Najčešće substance koje djeluju

na cerebrovaskularni sustav uključuju alkohol, kokain, heroin, amfetamin, toluen i kanabis [9.]. Kokain posebno povećava rizik od MU-a poticanjem ateroskleroze i može dovesti do vazospazma, cerebralnog vaskulitisa i formiranja kardioembolijskih izvora [9.].

### 1.3. Klinička slika

Klinička slika stenoze intrakranijskih krvnih žila posljedica je smanjenja ili potpunog prestanka protoka krvi kroz krvne žile mozga, pri čemu moždano tkivo ostaje bez opskrbe kisika i glukoze, gubi funkciju i odumire. Potpuni prekid cirkulacije stanice mozga mogu preživjeti 5-10 minuta prije ireverzibilnih promjena [10.]. Kratkotrajni gubitak neuroloških funkcija koji traje kraće od 1h uzrokovan žarišnim cerebrovaskularnim poremećajem nazivamo tranzitornom ishemijskom atakom, dok ako gubitak neurološke funkcije potraje minimalno 24h ili se bilo kojom objektivnom metodom dokazuje odumiranje stanica mozga smatramo da je nastupio infarkt mozga [10.]. Cerebrovaskularni poremećaji se manifestiraju naglim nastankom i brzim razvojem simptoma pri čemu svi dijelovi tijela za koje služi zahvaćeni dio mozga gube funkciju istovremeno [10.]. Osjećaj utrnulosti i pareza ili paraliza dijela lica, noge ili ruke koja je jasno lokalizirana na jednoj polovici tijela su karakteristični znakovi neurološkog ispada [11.]. Munjevita glavobolja bez jasnog uzroka može pratiti neurološke sekvele, a osim nje pacijenti mogu imati i ispade osjeta i vida, vrtoglavicu, gubitak koordinacije i ravnoteže, dezorijentiranost, otežano hodanje, otežan govor i otežano razumijevanje [11.].

Iako je moždana cirkulacija anatomske varijabilna, možemo uz pomoć kliničke prezentacije podijeliti moždane udare na sindrome s obzirom na dio cerebrovaskularnog sustava zahvaćenog stenookluzivnim promjenama [10.].

Lakunarni sindrom je tihi MU perforantnih arterija koji se klinički manifestira kao čisto motorički, čisto senzorički ili senzomotorički moždani udari ili kao ataktična hemipareza [10.].

Sindrom prednje (karotidne) cirkulacije se manifestira kao gubitak viših moždanih funkcija (afazija, prostorna orijentiranost), hemianopsija kontralateralna cerebralnoj leziji, ispad osjeta i kontralateralna hemiplegija ili hemipareza. Razlika u simptomima također ovisi o zahvaćenoj cerebralnoj arteriji; stenoza srednje cerebralne arterije predisponira veću slabost ruku, dok je prednja cerebralna arterija povezana s većom slabosti nogu [10.].

Sindrom stražnje (vertebrobazilarne) cirkulacije ima veliku pojavnost varijacija anatomije krvožilja mozga, čineći i veliki broj različitih kombinacija simptoma. U sklopu MU-a se mogu pojaviti poremećaji svijesti, kortikalna sljepoća, ispadi cerebelarnih funkcija, poremećaj

konjugiranih pokreta bulbusa, bilateralni senzorički i motorički ispadi i ipsilateralne ozljede moždanih živaca [10.].



## 2. Dijagnostički algoritam kod sumnje na intrakranijsku stenozu

### 2.1. Značaj kliničkog pregleda

Na postojanost intrakranijske stenoze kod pacijenata bez povijesti cerebrovaskularnih bolesti je teško posumnjati dok pacijent ne iskusi jednu od neuroloških sekvela, bila ona TIA ili ishemijski moždani udar. Identifikacija etiologije ishemijskog MU-a je prvi korak na putu sekundarne prevencije i rehabilitacije pacijenta koji počinje iscrpnom anamnezom i kliničkim pregledom.

NIHSS je standardizirani alat koji služi za potvrdu ishemijskog moždanog udara i procjenu njegove težine. NIHSS sadrži 15 pitanja koja bodujemo s obzirom na rezultate neurološkog pregleda, a potom bodove zbrajamo i rezultatom procjenjujemo težinu moždanog udara u bolesnika. U neurološkom pregledu razinu svijesti pacijenta ispitujemo jednostavnim naredbama (da zatvori i otvori oči, da stisne i opusti šaku) ili ga pitamo koji je današnji datum i kada je rođen [12.]. Osim toga evaluiramo bulbomotoriku uz praćenje konjugiranih pokreta očiju, ispade vidnog polja testom konfrontacije i prisutnost facijalne pareze dizanjem obrva, zatvaranjem očiju i pokazivanjem zubiju [12.]. Asimetrija lica i zaravnjenost nazolabijalne brazde su jasni pokazatelji oštećenja n. facialis. Nadalje, ispituje se motorna snaga obje ruke i nogu dizanjem udova u antigravitacijski položaj (položaj po Mingazziniju i/ili Barretu) i zadržavanjem u tom položaju 10 sekundi. Ako se ruka uspjela dići, ali se nije mogla zadržati u podignutom položaju barem 10 sekundi, boduje se kao „drift“. Potom se ispituju ispadi osjeta za sve tri kvalitete osjeta (dodir, bol i temperatura). Dok su pacijentu otvorene oči ispitujemo ataksiju ili ozljedu maloga mozga testovima prst-nos-prst i peta-koljeno. Na kraju se evaluiraju sposobnost govora i razumijevanja ili pojava disartrije imenovanjem predmeta sa slike i čitanjem ponuđenih rečenica [12.]. Iz cijele komunikacije s pacijentom se može zaključiti postoji li i oštećenje koncentracije.

Od ostatka fizikalnog pregleda važno je provjeriti vitalne znakove koji mogu biti direktna posljedica oštećenja inzule, vodeći poremećaju autonomnog živčanog sustava. Poremećaji pulsa i srčane frekvencije mogu biti znakovi aritmija, od kojih je fibrilacija atriya česti uzrok embolijskog moždanog udara. Krvni tlak predstavlja najvažniji rizični čimbenik, a povišena tjelesna temperatura se javlja u trećine pacijenata 4-6 sati nakon moždanog udara.

Abnormalnosti respiratorne frekvencije se javljaju u sklopu oštećenja autonomnog živčanog sustava. Opći izgled pacijenta usmjerava prema mogućoj etiologiji bolesti; Marfanov sindrom kod visokih dugorukih pojedinaca, Ehlers-Danlosov sindrom kod ljudi gipkih zglobova, dok ljudi s BMI-em većim od 30 kg/m<sup>2</sup> mogu patiti od diabetesa, hipertenzije ili aterosklerotske arterijske bolesti. Nalaz kože dalje upućuje na razne etiologije bolesti, najčešće autoimune podloge ili povećanim tradicionalnim vaskularnim rizičnim čimbenicima. SLE povećava rizik

za razvoj promjena stijenke krvne žile i moždanog udara te se ispoljava na koži kao malarni eritem, alopecija ili lividnim obrascima na koži. Ksantelazma kože je pokazatelj hiperlipidemije koja predstavlja rizični faktor aterosklerotske arterijske bolesti. Auskultacija srca i vratnih krvnih žila su važne komponente svakog kliničkog pregleda, a posebno ako sumnjamo na intrakranijsku arterijsku stenozu. Kardioembolijski izvor čini 20% svih uzroka okluzije intrakranijskih krvnih žila, od kojih su najčešći uzrok fibrilacija atrija i valvularne bolesti. Cervikalni šum pri auskultaciji je česta pojava stenozе karotidnih, vertebralnih i potključnih arterija te ja važan nalaz za etiologiju ishemijskog MU-a [13.]. Za procjenu nesposobnosti i ovisnosti pacijenata u svakodnevnim poslovima poslije preboljenog moždanog udara, koristi se bodovni sustav mRS koja ima 7 razina: od bez simptomatskog stanja do smrti [27.].

## 2.2. Neuroslikovne metode

### 2.2.1. CT mozga

Nekontrastni CT (NCCT) je prva neuroslikovna pretraga koja se radi pri sumnji na postojanje intrakranijske arterijske stenozе, TIA-e ili ishemijskog MU-a. Za razliku od MR-a, CT je široko dostupan, može se izvesti unutar nekoliko sekundi te je opremljen za nestabilne, nemirne ili klaustrofobične pacijente [15.]. CT dobro prikazuje aterosklerotske arterijske intrakranijske kalcifikate [14.] i postojanje tromboze velikih intrakranijskih krvnih žila [15.] kao hiperdenzne regije unutar krvnih žila. U dijagnostici moždanih udara ima neophodnu ulogu u razlikovanju hemoragičnih i ishemijskih moždanih infarkta, gdje jako precizno identificira one hemoragijske prirode [15.]. Stratifikacija prirode MU-a je bitna odrednica za daljnje terapijske opcije zbog mogućih kontraindikacija, što se vidi kod zabrane davanja intravenske trombolize pri pronalasku hemoragijskog moždanog udara. Osim hemoragijske, može prikazati i srednje teške do teške ishemijske moždane udare u obliku gubitka razlike između bijele i sive tvari i hipodenziteta mozga kao znak ishemijske i edema [15.]. Hipodenzitet zbog ishemijske se može najranije uočiti 45 minuta poslije razvitka simptoma te su mu nakon 3h osjetljivost 40-60%, specifičnost 85%, pozitivna prediktivna vrijednost 96% i negativna prediktivna vrijednost 27% [16.]. Osim hemoragičnih, vrlo precizno identificira i neke nevaskele uzroke MU-a, kao što su apscesi, subduralni hematomi ili drugi patološki entiteti koji povećavaju intrakranijski tlak [15.]. Zbog nedostatne rezolucije ne može prikazati manje diskretne ishemijske promjene na mozgu.

### 2.2.2.MR mozga

Magnetska rezonanca (MR) mozga je neuroslikovna metoda poznata po sigurnosti zbog nepostojanja ionizirajućeg zračenja pri snimanju koje se do sada nalazilo pri dijagnostici CT-om i RTG-om. Iako je to sigurna metoda koja detaljno prikazuje moždane strukture i patološke entitete, problem korištenja MR-a leži u skupoći opreme, nedostupnosti opreme i duljini trajanja snimanja pacijenta koja zbog broja postupaka u hitnim stanjima može prosječno trajati 15 minuta.

Osnovna pretraga mozga MR-om kod pacijenata sa sumnjom na moždani udar uključuje najmanje 4 sekvence; T2 weighted, T2\*, DWI i FLAIR uz pomoć kojih identificiramo krvarenje, moždanu ishemiju i strukturalne promijene mozga [15.]. DWI sekvenca prikazuje abnormalno zadržavanje vode u regijama fokalne moždane ishemije te je najkorisnija za rano dijagnosticiranje hiperakutnih, malih i atipičnih ishemijskih MU-a koji se mogu propustiti na NCCT-u i ranih promjena parenhimalne strukture [15.]. Osim spomenutih neophodnih sekvenci, pri snimanju se mogu dodati i T1 sekvenca, TOF angiografija te „*vessel wall imaging*“ MR (VW-MR) za adekvatnu evaluaciju krvožilnog zida. Za razlikovanje ishemijskog od hemoragičnog MU-a, u MR-u se koristi T2\* sekvenca koja je osjetljiva na krv i time može nadomjestiti NCCT. Daljnja prednost MR slikovne metode nad CT-om je rana detekcija (unutar 30 minuta od pojave simptoma) i proširenost ishemije ili krvarenja pri pojavi moždanog udara s većom osjetljivošću od CT-a, gdje je MR-ova osjetljivost 58-97%, a CT-ova 40-73% [15.].

Visoko rezolucijski „*vessel wall*“ MR je neinvazivna neuroslikovna metoda koja omogućuje vizualizaciju strukture zida intrakranijskih krvnih žila i njezine patologije, kao što su aterosklerotski plakovi, krvarenje unutar plaka, ruptura fibroznog čepa i upala aterosklerotske lezije. Osim aterosklerotske lezije, pomoću VW-MR-a dobro diferenciramo i druge patološke entitete arterijskog zida; vaskulitis velikih cerebralnih žila, reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom, Moyamoya bolest, radijacijom inducirani vaskulitis i intrakranijsku arterijsku disekciju [17.]. Intrakranijski aterosklerotski plakovi se na snimci vide kao nejednolika cirkumferencijalna zadebljanja arterijskog zida, na T2 sekvenci hiperintenzivna i kontrastom istaknuta s okolinom koja je hipointenzivna i kontrastom neistaknuta [17.]. Spomenuta tehnika ima ugrađenu sposobnost analize stupnja stenoze krvne žile (%), volumen aterosklerotskog plaka (mm<sup>2</sup>), udio plaka u krvnoj žili (%), minimalno područje lumena (mm<sup>2</sup>), omjer remodeliranja (%) i omjer poboljšanja (%) [17.]. Time visoko rezolucijski VW-MR ima važnu ulogu kao adjuvantna dijagnostička metoda klasičnim kontrastnim i nekontrastnim neuroslikovnim metodama uz pomoć koje pratimo aktivnost upale aterosklerotskih plakova, njihovu lokaciju s obzirom na ušća granajućih arterija, aktivnost upale vaskulitisa i rizik rupture intrakranijskih aneurizmi.

### 2.2.3. Angiografske slikovne metode

Za razliku od dosada spomenutih klasičnih neuroslikovnih metoda koje prikazuju strukturu mozga i intrakranijskog prostora, svrha angiografije je prikaz anatomije i patologije krvožilja koje opskrbljuje moždano tkivo. Od prominentnijih angiografskih slikovnih metoda poznate su CT angiografija, MR angiografija i digitalna subtrakcijska angiografija (DSA).

Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) je oblik kateterske angiografije koja nam daje obilne informacije o vaskularnoj anatomiji, prohodnosti intrakranijskog krvožilja, stanju cerebrovaskularne kolateralne mreže i omogućuje endovaskularno liječenje pacijenata odstranjenjem akutnog ugruška u slučaju ishemijskog MU-a. Zlatni je standard za dijagnostiku intrakranijske stenoze krvnih žila i zbog dinamičnosti metode omogućuje njezino korištenje za vrijeme operativnog ili endovaskularnog zahvata. Koristi se za dijagnostiku ishemijskog moždanog udara, arterijskih malformacija (aneurizama) i za transkateterno liječenje aneurizmi, fistula i tumora. Iako je u širokoj kliničkoj aplikaciji, to je invazivna metoda u kojoj je potrebna izravna kanulacija arterijskog ili venskog sustava zbog koje postoji rizik od neuroloških komplikacija. Formiranje tromba u kateteru, iniciranje zraka u žilu i pomicanje aterosklerotskog plaka su mogući mehanizmi koji vode TIA-ma i ishemijskom moždanom udaru s privremenim (u 0-2,3% slučajeva) ili trajnim (u 0-5% slučajeva) neurološkim deficitom [19.]. Kao i sama konvencionalna angiografija, za snimanje se koriste radioaktivno kontrastno sredstvo natrijev meglumin diatrizoat (Renografina) i RTG [18.]. Razlika koja čini DSA naprednijom metodom od konvencionalne angiografije je daljnja obrada dobivenih slika koje računalo obavlja subtrakcijom - eliminacija nebitnih koštanih pozadinskih detalja uz povećanje signala kontrasta i uočljivosti bitnih vaskularnih struktura [18.]. Povećanje signala kontrasta posljedično smanjuje i koncentraciju kontrastnog sredstva potrebnog za dobivanje iste kvalitete slike s 40-50%-nih koncentracija na 2%-tne [18.]. Iako je potrebna manja koncentracija kontrasta s obzirom na konvencionalne metode, naprema CT angiografiji su ponekad potrebne veće količine kontrastnog sredstva, što može precipitirati akutno bubrežno zatajenje u pacijenata s lošom bubrežnom funkcijom. Tehnička ograničenja su isto postojana i vezana s prostornom rezolucijom i biplanskom 2D slikom, koncentracijom kontrasta u području interesa, preklapanjem istaknutih struktura i artefaktima dobivenih zbog nemirnosti pacijenta [18.]. Kombiniranjem DSA s novim tehnikama tomografskog snimanja i računalne rekonstrukcije omogućuje prikazivanje vaskularnih abnormalnosti u realnom vremenu 3D slikama sličnim CT-u [14.].

Kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA) je minimalno invazivna angiografska neuroslikovna metoda, široko dostupna u kliničkoj praksi i brza u usporedbi s drugim angiografskim opcijama (DSA i MRA). Današnji multidetektorski strojevi za CT omogućuju snimanje cijele glave i vrata unutar 8 sekundi što čini CTA najboljom opcijom u hitnim

neurološkim bolestima i neurokirurškim stanjima, uključujući okluziju intracerebralnih krvnih žila, akutno intracerebralno krvarenje, rupturirane aneurizme, hidrocefalus i hernijacije mozga [19.]. Iako se danas rutinski koristi za dijagnosticiranje i probir spomenutih stanja, CTA ima svoje nedostatke; najviše zbog izloženosti zračenju i potrebe za jodnim kontrastom koji može dovesti do alergijske reakcije ili kontrastom inducirane nefropatije [14.]. Osim dobivanja informacija o anatomiji cerebrovaskularnog sustava, ova tehnika istovremeno prikazuje moždani parenhim i intrakranijalne patološke entitete [15.]. Zbog neprimjetne razlike gustoća između krvi i krvožilnog zida, da bi se dobio luminalni kontrast krvnih žila potrebna je intravenska aplikacija jodnog kontrasta tijekom snimanja. Visoka prostorna rezolucija snimki omogućuje CT arteriografiji (CTA) identifikaciju intrakranijske arterijske stenoze i druge iregularnosti arterijskog lumena s visokom preciznošću [19.]. CTA usporedbi s TOF-MRA ima veću osjetljivost (98% naprema 80%) i pozitivnu prediktivnu vrijednost (93% naprema 65%) za dijagnosticiranje ICS-a [2.]. Slike se krvožilnog lumena dobiju kroz 10 sekundi koliko je potrebno kontrastu da obavi „*first-pass*“ prolaz iz arterijske u vensku cerebralnu cirkulaciju, ističući lumen protočnih krvnih žila [19.]. Poznavajući vrijeme potrebno za prolazak kontrasta kroz cerebrovaskularni sustav i predviđanjem njegove lokacije unutar sustava, odgađanjem snimanja možemo dobiti naglašen arterijski i venski sustav. Odgoda snimanja od 45 sekundi nakon davanja kontrasta nam omogućuje vizualizaciju venskog sustava mozga postupkom zvanim CT venografija (CTV) [19.]. Važan nedostatak snimki CTA su „*low flow*“ stanja teške stenoze cerebralnog krvožilja ili potpune okluzije zbog kojih kontrast ne opacificira dijelove cirkulacije distalno od zahvaćene krvne žile. To sprječava određivanje duljine arterijskog trombusa i komplicira planiranje endovaskularnog liječenja te se u centrima rješava ponovnim snimanjem CT-a u kasnijoj venskoj fazi prolaska kontrasta. Za dijagnosticiranje ICS-a magnetskom rezonancom se koriste „*time-of-flight*“ angiografija (TOF-MRA) i „*contrast-enhanced*“ angiografija (CE-MRA) [14.]. Uz poštedu pacijenta od izlaganja ionizirajućem zračenju, MR od svih metoda najboljim kontrastom prikazuje razlike između mekih tkiva i time se najbolje na MRA slikama može, osim vaskulature, evaluirati parenhim mozga [19.].

TOF-MR angiografija je neinvazivna angiografska neuroslikovna metoda za koju nije potreban intravenski kontrast. Umjesto intravenski inicirane tvari koja opacificira krvne žile, TOF-MRA pojačava signal protoka i pokretnih tkiva u tijelu dok utišava ona stacionarna, dajući pojačani kontrast između intraluminalnog prostora u kojem protječe krv i okolnog mekog tkiva koje miruje. Kontrast i prostorna rezolucija na snimkama se dalje može pojačati korištenjem jačeg polja (7T primjerice). TOF angiografija je ipak ograničena u regijama niske protočnosti gdje može precizno odrediti razinu suženja u intrakranijskoj arterijskoj stenozi, niti odrediti luminalni promjer u dijelovima cirkulacije s turbulentnim tokom (intrakranijske

aneurizme, arterijsko venske malformacije i karotidna bifurkacija) [19.]. Sposobnost neurologa da vizualizira intrakranijske krvne žile bez kontrasta čini ovu metodu dominantnim alatom za probir pacijenata s intrakranijskim arterijskim ili venskim bolestima. Pouzdanost dijagnosticiranja intrakranijske stenozе krvnih žila TOF-MR angiografijom je visoka, s osjetljivosti od 70-95%, dok je specifičnost 95-99%, pozitivna prediktivna vrijednost 59-84%, a negativna prediktivna vrijednost 91-99% [14.].

Za razliku od TOF, CE-MRA koristi kontrast od gadolinijevog kelata za opacifikaciju lumena intrakranijskih krvnih žila [19.]. Zbog velike razlike u trajanju snimanja MRA slika visoke rezolucije i brzine prolaska kontrasta kroz krvožilje mozga, potrebna je veća vremenska sinkronizacija između snimanja i aplikacije kontrasta. Optimalno vrijeme snimanja se određuje empirijski odvojenim davanjem „*tracking*“ bolusa kontrasta prije snimanja [19.]. Na taj način određujemo kinetiku prvog prolaska kontrastnog sredstva i možemo predvidjeti vrhunac arterijske ili venske faze pri kojoj možemo snimati [19.]. Potom se daje drugi bolus kontrasta i napravi eliptično-centralna snimka kojom se dobije slika visoke prostorne rezolucije. Iako CE-MRA ne može zamijeniti TOF-MRA, ono se koristi u stanjima u kojima TOF-MRA ima nedostatke; za „*low flow*“ stanja i područja turbulentnog protoka. S osjetljivosti 90-100% i specifičnosti 76-99% za dijagnostiku intrakranijske arterijske stenozе, CE-MRA čini skupu i kompleksnu angiografsku disciplinu koju moramo pažljivo koristiti kod kontraindiciranih stanja, posebno u pacijenata koji su dehidrirani, imaju oslabljenu bubrežnu funkciju ili su alergični na kontrast [14.].

### 3. Terapijski pristup liječenju stenoze

#### 3.1. Mogućnosti medikamentoznog liječenja

Smjernice za primarnu prevenciju ishemijskog MU-a i intrakranijske arterijske ateroskleroze su iste i odnose se na agresivnu kontrolu rizičnih čimbenika aterosklerotske bolesti u koju spada i promjena životnog stila; smanjenje pušenja, povećanje fizičke aktivnosti i implementacija raznovrsne i uravnotežene prehrane. Neki rizični faktori se ne mogu riješiti bez implementacije adekvatne terapije te je potrebno za prevenciju progresije ateroskleroze i akutnog ishemijskog moždanog udara kontrolirati povišeni krvni tlak, kolesterol i šećer u dijabetičara. Osim što kontroliranje spomenutih čimbenika služi primarnoj prevenciji, ono se implementira i u sekundarnoj prevenciji ishemijskih moždanih inzulata bilo koje etiologije. SAMMPRIS ispitivanje provedeno na osnovi standardizacije krvnog tlaka (<140/80), razine krvnog kolesterola (<70mg/dL) i vrijednosti HbA1c (<7%), sakupljene u bivšem WASID ispitivanju, je postavilo optimalne vrijednosti spomenutih čimbenika pri kojima se smanjuje pojavnost rekurentnih ishemijskih moždanih udara [2.].

Od lijekova za hipertenziju, PROGRESS studija je opisala ACE-inhibitor perindopril s tiazidskim diuretikom indapamidom kao dobru terapijsku opciju za pacijente s preboljelim ishemijskim ili hemoragijskim moždanim udarom. Terapija je dovela do prosječnog smanjenja tlaka kroz 4 godine za 9/4 mmHg, apsolutnog rizika za ponovljeni moždani udar za 4% [20.] i relativnog rizika za ponovljeni moždani udar za 28%. Kombinirana terapija perindopriila i indapamida je dovela do smanjenja krvnog tlaka za 12/5 mmHg i rizika od MU-a za oko 40%, dok je monoterapija perindoprilom smanjila krvni tlak za 5/3 mmHg i nije djelovala na rizik od MU-a [20.]. Trenutne smjernice od AHA/ASA preporučuju tlak ispod 140/90, iako se pokazalo da postoji prednost u smanjenju tlaka i ispod te granice te se reguliranje tlaka u bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima ne odnosi samo na pacijente s hipertenzijom u anamnezi [21.]. Hiperkolesterolemija je druga važna meta za sekundarnu prevenciju ishemijskog moždanog udara, kao što je dokazano u SPARCL studiji. Statinska terapija atorvastatinom, dozirana 80 mg/dnevno, pokazala je smanjenje rizika od rekurentnih moždanih udara kroz 5 godina s 13,1% na 11,2% sa ciljanom vrijednosti krvnog LDL kolesterola 100-190 mg/dL [21.]. Smjernice proizašle iz SAMMPRIS studije su odredile intenzivnu terapiju statinima kao standard skrbi pacijenata sa simptomatskom intrakranijskom aterosklerotskom bolesti [22.].

Važna strategija za liječenje intrakranijske arterijske stenoze je antitrombotska terapija od koje je antiagregacijska terapija standard za liječenje intrakranijske stenoze uzrokovane aterosklerozom. Od antiagregacijskih lijekova važno je istaknuti aspirin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, dipiridamol i cilostazol. Antiagregacijski lijekovi smanjuju apsolutni rizik

od godišnjih cerebrovaskularnih događaja za 2% uz povećanje rizika velikog izvanakranijskog krvarenja za 0,1-0,3% [21.]. Odabir antiagregacijske terapije ovisi o etiologiji intrakranijske arterijske stenoze i pacijentovim komorbiditetima. Iako je aspirin najopsežnije istražen i jeftin antiagregacijski lijek koji čini terapiju prvog izbora za sekundarnu prevenciju ishemijskog moždanog udara, CARESS studija je pokazala kako je monoterapija aspirinom bila povezana s većim brojem ponovljenih moždanih udara nego u slučaju primjene dvostruke antiagregacijske terapije (DAPT) [6.]. Trenutne AHA smjernice za sekundarnu prevenciju ishemijskog MU-a, proizašle iz SAMMPRIS studije, specificiraju agresivnu medikamentoznu terapiju za tešku simptomatsku intrakranijsku aterosklerotsku stenozu (suženje 70-99%) koja je efikasna unutar 30 dana od neurološke sekvele [6., 22.]. Po SAMMPRIS studiji, ordinirana je DAPT, kombinacija 2 antiagregacijska lijeka; aspirina doziranog 325 mg/dnevno i klopidozrela doziranog 75 mg/dnevno kroz 90 dana uz strogu medikamentoznu regulaciju krvnog tlaka, šećera i kolesterola [6.]. U slučaju klopidozrelske rezistencije, drugi antiagregacijski lijekovi, kao što su prasugrel i tikagrelor mogu zamjeniti klopidozrel u terapiji DAPT-om [2.]. MATCH i CHANCE studije su pokazale da dugotrajna terapija DAPT-om povećava rizik od velikih krvarenja [2.]. CHANCE studija je uz to došla do zaključka kako kratkotrajna terapija DAPT-om (aspirin i klopidozrel) od 21 dan smanjuje tromjesečnu stopu ponovljenih moždanih udara kod okluzije malih krvnih žila i lakunarnog infarkta ako se započne terapija unutar 24h od početka simptoma [21.].

Antikoagulacijska terapija je inicijalno bila, uz aspirin, terapija izbora za liječenje intrakranijske arterijske stenoze, dok WASID studija nije dokazala superiornost aspirina nad varfarinom u njezinu liječenju. U studiji se pokazala značajno veća stopa smrtnosti (9,7% naprema 4,3%) i velikih krvarenja (8,3% naprema 3,2%) u skupini ljudi liječenih varfarinom, nego u skupini ljudi liječenih aspirinom, vodeći implementaciji antiagregacijske terapije kao standardu zbrinjavanja pacijenata s ICAD-om [22.]. Unatoč tome, varfarin i direktni oralni antikoagulantni lijekovi imaju ulogu u liječenju moždanog udara drugih etiologija, posebno kardioembolijske - uzrokovane fibrilacijom atrijske i umjetnim zaliscima. Pri ordiniranju antikoagulansa za profilaksu protiv ishemijskog MU-a u pacijenata s atrijskom fibrilacijom, važno je procijeniti i odvagnuti rizike od intracerebralnog krvarenja i ishemijskog kardioembolijskog moždanog udara. U slučaju da pacijent u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustavu bodovanja ima godišnji rizik za MU >1%, indicirana je terapija antikoagulansima. Rezultat CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava za procjenu rizika od MU-a potom usporedimo s rezultatom rizika od intracerebralnog krvarenja, kojeg dobijemo HAS-BLED i ATRIA sustavima bodovanja. HAS-BLED uzima u obzir hipertenziju, abnormalnu jetrenu i bubrežnu funkciju, moždani udar u anamnezi, značajno krvarenje ili predispoziciju za krvarenje, labilni INR, dob >65 godina, konzumaciju lijekova koji predisponiraju krvarenje i alkoholizam [21.], dok ATRIA boduje



anemiju, tešku bubrežnu insuficijenciju, dob>75 godina, hipertenziju i bilo koju dijagnosticiranu hemoragiju [23.]. Varfarin je oralni antikoagulans, inhibitor vitamina K, koji se smatra zlatnim standardom u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara kod pacijenata s paroksizmalnom i perzistentnom atrijskom fibrilacijom, smanjujući relativni rizik od ishemijskog MU-a za 60-70% [21.]. Direktni oralni antikoagulanti su skupina lijekova koji čine trombin inhibitor dabigatran i faktor Xa inhibitori apixaban, rivaroxaban i edoxaban [21.]. Uspoređujući ih s varfarinom, DOAC lijekovi imaju sličnu učinkovitost, s relativno manjim rizikom od intrakranijalnog krvarenja i jednostavnijim korištenjem zbog neovisnosti terapije o redovnoj kontroli koagulograma [21.]. Bolesnici s umjetnim zaliscima imaju godišnji rizik od 4% za velike kardioembolijske događaje ako nemaju zaštitu antitrombotske terapije, 2% ako primaju aspirin i 1% ako su na antikoagulantnoj terapiji, zbog čega je indicirana terapija s varfarinom i povremenim nisko-doziranim aspirinom.

Za razliku od prije spomenutih terapijskih opcija koje se koriste za primarnu i sekundarnu prevenciju moždanog udara, intravenska tromboliza služi za ponovno uspostavljanje perfuzije moždanog tkiva direktnim rastapanjem tromba pri pojavi ishemijskog MU-a, čineći ju osnovnom terapijom za akutni ishemijski moždani udar. Za trombolizu se koristi rekombinantni aktivator tkivnog plasminogena (r-tPa) zvan alteplaza koji se inicira u dozi od 0,9 mg/kg (do maksimalno 90 mg) unutar 60 minuta [24.]. Učinkovitost trombolitičke terapije pada s vremenom te je optimalni učinak terapije unutar prva 3h od nastupa simptoma (40,7% živo i funkcionalno <3h, naprema 31,7% za >3h) [15.]. Iako je tromboliza prvi izbor za liječenje AIMU-a, zbog rigoroznih kriterija uključenja, manje od 5% svih slučajeva imaju koristi od spomenute terapije [24.]. Tromboliza se smije primjeniti ako je moždani udar nastupio između 3 i 4,5h u pacijenata koji: su mlađi od 80 godina, nemaju dijabetes mellitus ili ranije preboljene moždane udare, ako je po NIHSS bodovanju njegov rezultat ispod 25 i ako ne uzima antikoagulantnu terapiju. Današnje smjernice omogućavaju i širu primjenu trombolize, no jedino u slučaju mogućnosti primjene sofisticiranih neuroslikovnih metoda s mogućnošću određivanja postojanja penumbre. Osim toga, r-tPa oštećuje bazalnu laminu krvnih žila, uzrokujući intracerebralno krvarenje i edem mozga te uništava krvno-moždanu barijeru [24.]. U SITS-MOST studiji, incidencija intrakranijalnog krvarenja poslije aplikacije alteplaze je bila 7,3% [25.]. Da bi se povećala učinkovitost trombolitičke terapije, uveo se invazivan pristup intrarterijskom kateterizacijom i aplikacijom alteplaze direktno na mjesto ugruška koji se može kombinirati s njegovim mehaničkim odstranjenjem. Takva tehnika spada pod endovaskularnu intervenciju za koju je potrebna oprema i specijalizirano osoblje te se koristi samo za velike arterijske okluzije.

### 3.2. Endovaskularno liječenje

Endovaskularno liječenje se odnosi na interventnu, invazivnu tehniku liječenja baziranu na intraarterijskom kateteriziranju uz kontrolu pozicije katetera fluoroskopom. Najčešće se pristupa kroz a. femoralis, a alternativne opcije pristupa su i a. radialis i a. brachialis. Za liječenje intrakranijske arterijske stenozе koriste se različiti oblici endovaskularne intervencije, što uključuje balonsku angioplastiku te perkutanu transluminalnu angioplastiku sa stentom, gdje stent može biti samošireći (Wingspan) ili balonom postavljen (Pharos Vitesse) [26.].

Balonska angioplastika je najjednostavnija endovaskularna metoda koju koristimo za liječenje ICAS-a, bazirana na transluminalnom proširenju suženog dijela arterije balonom, čime povećavamo perfuziju moždanog tkiva distalno od stenozom pogođene arterije. Iako se balonska angioplastika pokazala korisna u pacijenata s velikim stupnjem stenozе (>70%) koji su refrakterni na antitrombotsku terapiju, popraćena je s velikom stopom (oko 50%) elastičnog povratka arterije na predterapijsku širinu, a time i s postproceduralnom rezidualnom stenozom ili čak okluzijom [6.]. Od drugih potencijalnih periproceduralnih komplikacija postoje arterijska disekcija s trombozom ili rupturom arterije i akutna vaskularna okluzija zbog hematoma [26.] koja vodi vaskularnoj restenozu te periproceduralnom MU sa stopom pojavnosti od 4-50% [6.], ovisno o promatranom istraživačkom centru. Zbog učestalosti periproceduralnih rizika, razvila se novija sigurnija metoda upravljanjem balonskim kateterom, gdje se balon sporo napuše na submaksimalnu veličinu.

Zbog nedostataka balonske angioplastike, u perkutanoj transluminalnoj angioplastici se dodao stent (potpornica), koji je postao preferirana metoda endovaskularnih intervencija. Stentovi su metalne mrežolike konstrukcije valjkastog oblika koje se kateterom uvodi u lumen krvne žile i održava njezinu prohodnost. Balonom šireći stent je jednopotezni način postavljanja stenta koji se usidri u lumen prilikom ekspanzije dvoluminalnog balona. Njegov rigiditet čini navigaciju tortuoznim krvnim žilama otežanom, a ekspanzija balona pri postavljanju stenta može ozljediti krvne žile i dovesti do okluzije arterija perforatora. Zbog toga se balonom postavljeni stent koristi u arterijama s laganim pristupom i koncentričnom i kratkom stenozom.

„Wingspan“ i „Enterprise“ su primjeri samoširećih stentova koji se postavljaju nakon submaksimalne angioplastike suženog mjesta arterije balonom. Zbog neovisnosti postavljanja stenta o balonu, širenje balonom ne mora biti maksimalno, smanjujući pritisak na zahvaćenu krvnu žilu i rizik od okluzije malih perforatornih arterija. Konstrukcija samoširećeg stenta stvara stalnu radijalnu silu prema vani, smanjujući kompresiju aterosklerotskog plaka blizu ušća perforatorskih arterija uz osiguranje prohodnosti. Iako se

zbog spomenutih karakteristika prevalentnije koristi za tretiranje ICAS-a od drugih endovaskularnih metoda, samošireći stent je dvopotezna metoda koja zbog dugog trajanja povećava rizik od embolijskog moždanog udara. Uz to, zbog nekontroliranja vrška žice pri izmjeni žice vodilice, povećan je rizik od subarahnoidalnog krvarenja zbog perforacije distalne krvne žile.

SAMMPRIS studija je pokazala kako pacijenti s TIA-om ili ishemijskim MU-om uzrokovanim stenozom velike intrakranijske arterije (70-99%) imaju više koristi od samo agresivne medikamentozne terapije nego od kombinacije PTAS-a s „*Wingspan*“ stentom i agresivne medikamentozne terapije. Studija je bila ranije zaustavljena zbog značajnog porasta stope MU-a ili smrti unutar 30 dana nakon terapije u pacijenata tretiranih stentiranjem (14,7% naprema 5,8% kod pacijenata na agresivnoj medikamentoznoj terapiji) [22.]. VISSIT studija je pokazala slični rezultat stope moždanog udara ili smrti s balonom postavljenim stentom 30 dana nakon terapije (24,1% u stentiranih naprema 9,4% u agresivnoj medikamentoznoj terapiji) [22.]. Iako je endovaskularna metoda pokazala ograničenja, WEAVE studija je odredila podgrupu pacijenata u kojoj je spomenuta terapija indicirana; osobe stare između 22 i 80 godina koje su pokazale refrakternost na medikamentoznu terapiju, imale zadnji moždani udar prije više od 7 dana, imale 70-99% stenozu arterijskog lumena te su imale najviše 3. razinu po bodovanju u sustavu mRS-a pri otpustu iz bolnice [22.]. Novokorišteni „*Enterprise*“ stent je pokazao povoljne rezultate, sa sposobnošću smanjenja srednje stope stenozе s 82,9% +/- 8,9% prije procedure na 15,1% +/- 8,4% poslije procedure. Spomenuta studija je također imala stopu smrtnosti ili MU-a od 8,8% i jednogodišnju stopu smrtnosti i MU-a od 7,2% koja je bila niža od stope u SAMMPRIS (20%) i WEAVE (8,5%) studiji [33.].

Od komplikacija vezanih sa stentiranjem poznate su: ishemijske komplikacije, migracija ili skliznuće stenta, in-stent restenoza i druge endovaskularne komplikacije [34.]. Ishemijske komplikacije se javljaju zbog embolizacije ili tromboze unutar samog stenta - hipodenzne lezije unutar stenta bez znakova stenozе. Kako bi prevenirali ishemijske incidente poslije stentiranja, indicirana je adekvatna antiagregacijska terapija te se stent mora pravilno pozicionirati, obuhvaćajući cijelu aterosklerotsku leziju. Stentovi koji skliznu ili migriraju se mogu dohvatiti endovaskularno, kombinacijom žičane mrežice, balon katetera i žice vodilice ili kirurškim putem [34.]. Prilikom dohvaćanja ispalog stenta, važno je pratiti njegovu poziciju fluoroskopom. Za razliku od tromboze stenta, in-stent restenoza je spori i neizbježan proces koji se javlja kao angiografski verificirana stenoza (>50%) u području stenta ili na njegovom rubu zbog neointimalne proliferacije po stijenci stenta [34.]. Osim klasičnih rizičnih čimbenika MU-a (hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, stil života), duži stentovi, postavljanje stenta balonom u vertebralne ili bazilarne intrakranijske arterije, korištenje lokalne anestezije i razina hs-CRP-a (highly-sensitive CRP) [36.] su se pokazali kao dodatni endovaskularni

rizični čimbenici za in-stent restenozu čija je sveukupna incidencija 14,7% [34.]. Smatra se da kod korištenja BES-a postoji veća incidencija od restenoze naprema SES (33,3% naprema 12,5%) [36.]. Pretpostavlja se da duljina stenta ima ulogu u displaziji endotela, upalnom odgovoru i formaciji novog aterosklerotskog plaka, ubrzavajući „in-stent“ restenozu [36.]. Visoka razina CRP-a je pokazatelj asimetričnog neointimalnog rasta restenotičkog tkiva uzrokovanim upalom i različitim površinskim pritiskom na krvožilni zid [36.]. Ponavljane perkutane transluminalne angioplastike su efektivne u održavanju prohodnosti stenta, ali ponekada ta metoda ne djeluje. Kao nova strategija konstruirani su stentovi koji otpuštaju lijek sirolimus, inhibirajući endotelizaciju površine stenta i restenozu [35.]. Dvopotezno postavljanje stenta („Wingspan“ samošireći stent) iziskuje izmjenu naprava što može voditi perforaciji krvne žile i posljedično subarahnoidalnom krvarenju ili njezinoj disekciji za vrijeme upravljanja žicom vodicom [34.]. Sve ove komplikacije terminalno vode pogoršanju funkcionalnih sposobnosti pacijenta, tranzitornoj ishemijskoj ataci, hemoragijskom ili ishemijskom moždanom udaru i povećanju rizika smrtnog ishoda.

Mehanička trombektomija je još jedna endovaskularna metoda koja čini terapiju prve linije za liječenje akutnog ishemijskog udara nastalog uslijed okluzije velike arterije prednje cerebralne cirkulacije. Trombektomija je invazivna tehnika koja koristi dohvatljive stentove mrežice za vađenje, katetere za aspiraciju i žicu za agresivno mehaničko usitnjavanje ili jednostavnu penetraciju ugrušaka čime se ugrušak aktivno i fizički odstrani iz vaskularnog sustava. Procedura se može koristiti sama, ili kao dodatak intravenskoj i intraarterijskoj trombolitičkoj terapiji. Pacijenti koji istovremeno primaju intravaskularnu trombolizu i endovaskularnu mehaničku trombektomiju, posebno dohvatljivim stentovima, imaju dvostruko veliku šansu da u 90-dnevnom periodu poslije ishemijskog moždanog udara nisu onesposobljeni i imaju 1,5 puta veću šansu biti funkcionalno neovisni [28.]. Kako bi pacijent bio kvalificiran za podvrgavanje mehaničkoj trombektomiji, mora zadovoljiti sljedeće kriterije: mRS prije MU-a je 0-1, zahvaćena je unutarnja karotidna arterija ili M1 segment srednje moždane arterije, dob  $\geq 18$  godina, NIHSS zbroj je  $\geq 6$ , ASPECTS zbroj na CT-u je  $\geq 6$  i zahvat može biti započet unutar 6h od nastupa simptoma [30.]. Za optimizaciju mehaničke trombektomija danas se koristi kombinacija tehnika, najčešće dohvatljive stent mrežice s aspiracijom ugruška zvane BADDASS. Kateter za vođenje balona se koristi kako bi pristupili unutarnjoj karotidnoj arteriji. Spomenuti kateter ima na vanjskoj stijenci distalnog dijela balon koji napuhivanjem učvrsti kateter i privremeno zaustavlja protok krvi kroz krvnu žilu. Te omogućuje aspiraciju krvi tijekom dohvaćanja ugruška. Stent koji je vezan za žicu vodicu se pozicionira za 2/3 svoje duljine distalnije od ugruška kako bi uz sam ugrušak, ulovio i odlomke tromba [29.]. Potom se tromb aspirira balonom vođenim kateterom i kateterom

distalnog pristupa (dvostruka aspiracija) kako bi se onemogućila njegova distalna embolizacija.

Mehanička trombektomija je povezana s nizom proceduralnih i postproceduralnih komplikacija čija se pojavnost mora umanjiti, na vrijeme prepoznati i sanirati. Komplikacije poskupljuju endovaskularnu intervenciju, produljuju ostanak pacijenata u NJIL-u i odgađaju početak rehabilitacije. Incidencija proceduralnih komplikacija u kliničkim istraživanjima je bila 4-29%, dok je u prospektivnim istraživanjima bila 7-31% [37.]. Zabilježene komplikacije su bile hematom, krvarenje i infekcija mjesta pristupa, neuspjeh u rekanalizaciji krvne žile, kvar/iskliznuće/kriva navigacija naprave, začepljenje roditeljske krvne žile, embolizacija, disekcija ili perforacija arterije, simptomatsko intracerebralno krvarenje, subarahnoidalno krvarenje, kljenut cerebralnih živaca, cerebralni vazospazam i stvaranje pseudoaneurizme [37.]. Komplikacije vezane s mjestom pristupa mogu produljiti trajanje intervencije i time negativno djelovati na ishod. Arterijska perforacija je najopasnija komplikacija tijekom trombektomije, povećavajući rizik od lošeg ishoda i visokog mortaliteta posebno u pacijenata koji istovremeno primaju alteplazu. Učestalost arterijske perforacije je do 4,9% te se identificira ekstravazacijom kontrastnog materijala na DSA [37.]. Posebno je veliki rizik od perforacije u slučaju slijepog manevriranja mikrokaterom ili žicom vodilicom te povlačenjem stent retrievera koji još povećavaju ateroskleroza i tortuozitet krvnih žila [37.]. Zbog velikog rizika od sICH-a, pacijent se mora hitno sanirati bez vađenja katetera. Smanjenje krvnog tlaka, reverzija antikoagulacije, napuhivanje intrakranijskog balona i iniciranje tekućeg embolizirajućeg sredstva su strategije smanjenja i zaustavljanja krvarenja. Arterijska disekcija nastaje na isti način kao perforacija te ako ostane neprepoznata, povećava rizik od tromboembolijskog incidenta i neurološkog deficita. U kliničkim studijama je incidencija disekcije bila 0-3,9%, dok je u nekliničkim bila 1-6,7% te se prepoznaje kao ekstravazacija ili lokaliziran đep kontrasta [37.]. Disekcija koje ne ograničava protok se liječi antikoagulantnom terapijom ili DAPT-om, a ako ograničava protok, radi se balonska angioplastika ili stentiranje intimalnog reznja na krvožilni zid. Vazospazam je najčešća komplikacija (do 23% slučajeva u nekim studijama) koja nastaje zbog iritacije krvne žila kateterom [37.]. Profilaksa za vazospazam je gliceriltrinitrat, a ako unatoč tome zaostaje vazospazam, intraarterijski se inicira nimodipin (0,5-1 mg kroz nekoliko minuta) [37.]. ICH je češća i opasna komplikacija s povećanjem morbiditeta i mortaliteta najčešće uzrokovana primanjem IV trombolize. Rizik od simptomatskog ICH-a u kliničkim studijama je bio 3,6-9,3% te je povezan s dugim trajanjem intervencije, reperfuzijskom ozljedom i ozljedom krvne žile napravom [37.]. Na simptomatski ICH se sumnja može postaviti pri deterioraciji neurološkog statusa te se potvrđuje fluoroskopski, CT-om ili MR-om. Subarahnoidalno krvarenje, s pojavnosti u kliničkim studijama od 0,6-4,9% i nekliničkim studijama 1-5,5%, je učestala komplikacija koja ako je

opsežno može voditi lošem terapijskom ishodu [37.]. Isto kao i ICH, SAH se sanira liječenjem uzroka krvarenja (perforacije, disekcije i rupture). Slučajno odvajanje stenta je komplikacija koja može voditi ICH-u i lošem kliničkom ishodu uz pojavnost u nekliničkim studijama do 3,9% [37.]. Predisponirajući faktori odvajanja stenta su njegova struktura, broj prolazaka stenta za vrijeme procedure, veličina tromba/plaka, tortuozitet krvnih žila, arterijska kalcifikacija i stenoza [37.]. Držanjem uputa proizvođača o maksimalnom broju prolazaka stentom smanjujemo rizik od odvajanja stenta. Ako se stent odvojio, procijenom rizika odlučujemo hoćemo li stent ostaviti na mjestu ili dohvatiti stent drugom napravom ili kirurški. Embolizacija je također veliki problem, s pojavnosti u svim studijama od 1-8,6% [37.]. Tijekom dohvaćanja ugruška, tromb može migrirati u proksimalne i distalne teritorije irigacije arterija. Pojavnost ovisi o karakteristikama tromba i vodećeg katetera. Za proksimalnu embolizaciju se koriste stent-retrieveri, a za distalnu intraarterijska tromboliza (ali ne alteplaza).

U hitnih pacijenata koji se predstavljaju sa simptomima ishemijskog moždanog udara, a kvalificirani su za endovaskularno liječenje, indicirano je zbrinjavanje u NJIL-u. Informirani pristanak i potpisane suglasnosti je rijetko moguće dobiti od pacijenta ako je poremećene svijesti te ne smijemo zbog toga odugovlačiti s početkom terapije. Sukladno sa smjericama prije endovaskularnog zahvata, pacijentu je potrebno unutar 60 minuta („zlatni sat“) napraviti neurološki pregled, obaviti neuroslikovnu obradu (CT/CTA ili MR/MRA mozga) uz interpretaciju nalaza, obaviti osnovnu laboratorijsku obradu (KKS, SE, GUK, ureja, elektroliti seruma, koagulogram (PV, APTV, fibrinogen, krvna grupa), lipidogram, srčani enzimi (troponin) i kompletna analiza urina), kontrolirati EKG, saturaciju kisika pulsним oksimetrom te mjeriti i stabilizirati vrijednost krvnoga tlaka [10.]. Pri neurološkom pregledu se odredi i GCS kojim bodujemo verbalnu, motoričku i očnu reakciju pacijenta na vanjske podražaje i na taj način određujemo razinu pacijentove svijesti i procijenimo težinu moždanog udara pomoću rezultata NIHSS sustava bodovanja. Čim je isključeno intracerebralno krvarenje CT-om/MR-om i lokalizirana okludirana krvna žila, te je prošlo <6h od MU-a, započinje se liječenje brзом rekanalizacijom okludirane krvne žile [10.]. Prije početka endovaskularne intervencije, pacijent mora biti hemodinamski stabilan uz korigirane elektrolitske i metaboličke parametre. Za vrijeme intervencije pacijent prima heparin u bolusu ili infuzijom kako bi spriječili embolijske ili trombotske komplikacije izazvane kateterom. U slučaju da je endovaskularni postupak elektivno stentiranje stenozе intrakranijske arterije, pacijentu se 5 dana prije intervencije daju aspirin 100 mg/dnevno i klopidogrel 75 mg/dnevno [33.].

Odabir anestezije ovisi o iskustvu i preferenci intervencionalista te nije striktno određen po smjericama. Opća anestezija osigurava da pacijent ne izvodi neočekivane pokrete glavom koji bi ugrozili sigurnost i uspješnost izvođenja postupka uz osiguranje prohodnosti dišnog

puta intubacijom i kontrolu boli [31.]. Za lokalnu anesteziju je potrebno kraće vrijeme uvođenja, što je neophodno u hitnom stanju uz rizik nedovoljno kontrolirane boli i agitacije pacijenta. Intubacija i ventilacija, koje su obvezne pri uvođenju opće anestezije i smanjenoj razini svijesti, također produljuju vrijeme intervencije koja kod moždanog udara mora biti izvedena u kratkom vremenskom intervalu uz rizik od aspiracije i ozljede dišnog puta pri uvođenju tubusa. Glavna prednost lokalne anestezije je budnost pacijenta uz pomoć koje pratimo neurološki status [31.]. Embolizacija, intrakranijalno krvarenje i nehotične reokluzije krvnih žila su moguće komplikacije tijekom zahvata na koje posumnjamo tijekom pogoršanja stanja pacijenta i potvrđujemo angiogramom. Istovremeno nekontrolirana i stalna bol u budnog pacijenta upozorava na prijeteću krvožilnu disekciju ili perforaciju i omogućuje pravovremenu modifikaciju pristupa zahvaćenoj krvnoj žili. Iako je inicijalno pokazano da lokalna anestezija ima bolje rezultate za endovaskularne postupke, pacijentova anksioznost, agitacija, pretjerana sedacija i povraćanje produljuju trajanje procedure, izloženost fluoroskopskom zračenju i kontrastu te zahtijeva konverziju u opću anesteziju uz intubaciju i ventilaciju [31.].

Nakon završetka endovaskularne terapije, pacijent se nastavlja pratiti u NJIL-u. U pacijenata s GCS-om nižim od 8 je indicirana intubacija i mehanička ventilacija uz trajni nadzor respiratorne funkcije i oksigenacije pulsним oksimetrom [10.]. Ako saturacija kisikom zbog bilo kojeg razloga padne <80% ili se neinvazivnom metodom ne može podići >85%, pacijent se mora intubirati i mehanički ventilirati [10.]. Trajni nadzor EKG-om omogućuje prepoznati maligne srčane aritmije koje se javljaju kao komplikacija moždanog udara i predisponirane kardiološke bolesti [10.]. Pravodobna identifikacija aritmija nam pomaže pri potvrđivanju kardioembolijske prirode moždanog udara i pomaže u sveukupnom ishodu liječenja. Daljnja kontrola laboratorijskih parametara se u akutnoj fazi svodi na kontrolu GUK-a i elektrolita u serumu (K i Na) i održavanje glukoze do 8 mmol/L, a 24h nakon zahvata se ponavlja cjelokupni laboratorij. Temperatura se mjeri svaka 2h, dok se tlak mjeri po principu: prva 2h svakih 15 minuta, slijedeća 4h svakih 30 minuta, kroz slijedećih 12h svakih sat vremena, a potom unutar 24h svaka 2h. Trajni nadzor i regulacija krvnog tlaka je neizostavna komponenta praćenja u neuroloških pacijenata s poremećajem intrakranijske autoregulacije i autonomnog živčanog sustava. Primjena antihipertenzivne terapije je unutar prvih 24-72h ograničena zbog utjecaja srednjeg arterijskog tlaka na perfuziju mozga i nestabilnosti krvnog tlaka pri moždanoj ishemiji [10.]. Krvni tlak se zato snizuje ako je sistolički >220 mmHg, a dijastolički >120 mmHg ili >180/110 mmHg ako je bolesnik za trombolitičku terapiju [10.]. Neurološka deterioracija poslije endovaskularne terapije je indikacija za ponavljanje jedne od neuroslikovnih metoda (CT/CTA, MR/MRA ili DSA) za potvrdu rekurentne ishemije, cerebralnog edema ili prijelaza ishemijskog u hemoragijski moždani udar. Unatoč

smjernicama, rutinski se ponavlja snimanje mozga neuroslikovnom metodom (CT) poslije 24h od nastupa simptoma radi isključenja hemoraških komplikacija. Jednom kada je isključena prisutnost bilo koje vrste intrakranijskog krvarenja, pacijentu se daje niskomolekularni heparin (fraxiparin 0,4-0,6 mL) svakih 12h kroz 2 dana [33.] te se ordinira antiagregacijska terapija; 300 mg/dnevno aspirina kroz 2 tjedna na koju se nastavlja monoterapija klopidogetrelom od 75 mg/dnevno [32.]. Ako je endovaskularna procedura bila elektivna, uz angioplastiku suženja krvne žile i stentiranje, pacijentu se ordinira DAPT režim sa 100 mg/dnevno aspirina i 75 mg/dnevno klopidogetrela 90 dana poslije intervencije [33.].

### 3.3. Neurokirurško liječenje

Za liječenje intrakranijske stenoze krvnih žila postoje 2 istraživane i primjenjene neurokirurške metode: EC-IC (extracranial-intracranial) kranijalna „bypass“ kirurgija i encefaloduroarteriosinangioza.

Moždana „bypass“ kirurgija je neurokirurška disciplina čiji je cilj ponovna uspostava protoka krvi kroz mozak premosnicom. Strategija operacije je stvaranje rupe u lubanji kraniotomijom kroz koju se provlači žila donor ili presadak, povezujući vankranijski s unutarkranijskim vaskularnim sustavom, premosteći mjesto suženja ili opstrukcije. Cerebralna premosnica se može postaviti na razne načine, ovisno o lokaciji opstrukcije, etiologiji krvožilnog suženja, komorbiditetima i području mozga koje je potrebno revaskularizirati.

Prvi oblik premosnica je krvožilni presadak, koja se poveže s distalnim i proksimalnim dijelom od mjesta suženja arterije, preusmjeravajući protok krvi kroz presadak distalnije od suženja [38.]. Česte krvne žile koje se koriste kao presadci su v. saphena s noge, a. radialis i a. ulnaris s ruke [38.]. Ovaj tip premoštenja se koristi kod stenoze i opstrukcije velikih intrakranijskih „high-flow arterija“, gdje se graft veže proksimalno na vanjsku karotidnu arteriju i tunelira ispod kože i ispred uške do skalpa [38.]. U području skalpa se napravi otvor u lubanji (kraniotomija), kroz koju se graft poveže s moždanom arterijom distalnije od opstrukcije [38.].

Drugi oblik premosnica je korištenje donorskih arterija koje su po anatomiji dio vaskularizacije lica ili skalpa. Ovaj tip operacije se koristi pri zahvaćanju male intrakranijske „low-flow“ arterije, gdje se donorska krvna žila jednim krajem odvoji od svoje normalne cirkulacije, preusmjerava prema unutrašnjosti lubanje i povezuje s površinskom arterijom mozga [38.]. Najčešća premosnica je STA-MCA (superficialna temporalna arterija – srednja cerebralna arterija) bypass [38.]. Krvni protok je kroz srednju cerebralnu arteriju smanjen pri opstrukciji unutarnje karotidne arterije, zbog čega se krv iz cirkulacije lica ili skalpa premosnicom superficijalne temporalne arterije preusmjerava kroz novostvorenu rupu u



lubanji prema srednjoj cerebralnoj arteriji iznad mjesta opstrukcije, opskrbljujući ishemični dio mozga [38.].

Pacijenti su dobri kandidati za EC-IC bypass kirurgiju ako imaju aneurizmu (disecirajuću ili stršeću koja pritišće na susjedni krvožilni zid), tumor ili aterosklerotski plak koji se nemogu sanirati medikamentozno ili endovaskularnom metodom, ako imaju simptome tranzitorne ishemijske atake i moždanog udara unatoč medikamentoznoj terapiji, ako imaju dokazanu arterijsku stenozu ili okluziju na angiogramu (DSA, MRA, CTA) ili ako boluju od Moyamoya bolesti [38.]. Za planiranje procedure potrebno je angiografijom i ultrazvukom pronaći povoljan krvožilni graft, angiografski evaluirati mjesto opstrukcije i optimalno mjesto vezanja grafta te napraviti test okluzije balonom [38.]. Test okluzije balonom se radi za vrijeme angiografije za procjenu kolateralne krvožilne mreže i količine krvi u mozgu [38.]. Balon se privremeno napuše i ostavi u arteriji na 30 minuta, zaustavljajući njezin protok te se kontroliraju pacijentove funkcije (stiskanje ruke, fleksija i ekstenzija noge, razumijevanje, govor, sjećanje i mimika). Poslije toga se moraju uzeti opširna anamneza, napraviti klinički pregled, krvne pretrage, snimiti RTG-a srca i pluća i EKG.

Od općih kirurških komplikacija poznate su krvarenje, infekcija, formiranje ugrušaka i reakcije na anestetik [38.]. Komplikacije specifične za cerebralnu bypass kirurgiju su moždani udar zbog manipulacije moždanih arterija, odbacivanja krvožilnog presatka i neadekvatnog protoka kroz novoposađenu krvnu žilu i konvulzivni napadaji zbog krvarenja ili edema pri hiper perfuzijskoj ozljedi [38.].

Encefaloduroarteriosinangioza (EDAS) je nova neurokirurška tehnika indirektno vaskularizacije koja se koristi za liječenje bolesnika s Moyamoya bolesti, ICAS-om i ishemijom mozga [39.]. U EDAS proceduri se donorske arterije dure (MMA) i skalpa (TSA) transponiraju u lubanju te se pozicioniraju u direktan odnos s površinom mozga koji je pogođen ishemijom, gdje potiče neovaskularizaciju i opskrbu moždanog tkiva cirkulacijom iz vanjske karotidne arterije [39., 40.]. Metoda vaskularizacije se smatra indirektnom jer nema direktne prenosne anastomoze, nego se endogenim mehanizmima angiogeneze formiraju kolaterale. Nakon što se učini temeljita mikroskopska disekcija MMA i TSA, napravi se kraniotomija te se nastavi s mikroskopskom disekcijom slojeva dure mater i arahnoidne [39., 40.]. Donorske arterije se preusmjere kroz rupu u lubanji ispod meningealnih ovojnica na površinu mozga gdje se učvrste za meningealne ovojnice te se rupa u lubanji zatvara modificiranim koštanim režnjem (s 2 rupe za ulaz i izlaz vankranijalne arterije u lubanju, dovoljno velike da ne iskrivljuju ili komprimiraju krvne žile). Postoje i modificirani oblici ove kirurške discipline gdje se koristi samo mišićni režanj s čela (encefalomiosinangioza - EMS) ili kombinacija arterije i mišićnog režnja (encefaloduroarteriomiosinangioza - EDAMS).

U odnosu na EC-IC bypass kirurgiju, EDAS je jednostavnija i brža metoda koja ne zahtjeva manipulaciju zahvaćene arterije ili privremeno prekidanje cerebralnog krvotoka, ne izaziva hiperperfuziju jer nema direktne anastomoze između velikih arterija i inducira revaskularizaciju kolateralama tamo gdje je mozgu potrebno (ishemično tkivo) [40.]. Komplikacije se zbog spomenutih razlika između EC-IC procedure i EDAS tehnike pri korištenju EDAS tehnike rijetko pojavljuju. Ishemični MU, smrt i hemoraške komplikacije su rijetka pojava i uglavnom se javljaju kao iznimka [39.]. Postoperativne konvulzije, intraoperativni cerebralni edem i postoperativni subduralni higrom su zabilježene pojave, ali su se u pojedinim studijama pojavili svaka po jednom [42.].

Da bi operacija bila uspješna, važno je voditi strogu perioperativnu i postoperativnu kontrolu pacijenta u smislu izbjegavanja hipovolemije, hipotenzije, anemije i vazokonstrikcije uz davanje antiagregacijske terapije i kontroliranje rizičnih faktora moždanog udara [39.]. Pacijent mora primiti 325 mg aspirina minimalno 3 dana prije procedure te se za vrijeme procedure daje antikonvulziv [39.]. Pacijentu se postavljaju arterijski kateter za mjerenje tlaka uz centralni venski kateter za mjerenje centralnog venskog tlaka. Minimalni sistolički tlak na kojem pacijenta možemo održavati je određen klinički preoperativno, dok je maksimalni tlak zadan na 200 mmHg [39.]. Nakon intubacije se ekspiratorni CO<sub>2</sub> (etCO<sub>2</sub>) održava na 35-45 mmHg te se izbjegava hiperventilacija kako ne bi došlo do vazokonstrikcije i moždane hipoperfuzije [39.]. Prate se hematokrit koji mora biti između 30% i 50% te tjelesna temperatura (cilj je normotermija) [39.].

Postoperativnu skrb pacijenti primaju u NJIL-u s kontrolom vitalnih parametara i neurološkog statusa. Za evaluaciju neurološkog stanja se učestalo provodi procijena rezultata NIHSS bodovanja [39.]. Nikardipin i noradrenalin se daju u infuziji za strogu kontrolu tlaka u zadanim granicama [39.]. Postoperativno se nastavlja s uzimanjem aspirina (325 mg/dnevno) i antikonvulziva kroz 7 dana. Pacijent se otpušta kući kada mu je krvni tlak stabilan.

Izračunata vjerojatnost dvogodišnjeg preživljenja bez MU-a za pacijente s ICAS-om koji su se podvrgnuli EDAS liječenjem je bila 94,3%, dok je dobar funkcionalni ishod (mRS bodovi između 0 i 2) bio u 81,7% pacijenata [39.]. U preliminarnoj studiji je ustanovljeno da EDAS ima kliničku efikasnost zaštite od rekurirajućih TIA od 84% s niskom razinom periproceduralnih komplikacija od intracerebralnog krvarenja i ishemije [41.].

## 4. Zaključak

Stenoza intrakranijskih krvnih žila je u patofiziološkom smislu bolest koja prethodi ishemičnom moždanom udaru. Zbog uzročno-posljedične povezanosti između dva spomenuta stanja, ne možemo ih razdvojiti u terapijskom i dijagnostičkom smislu. Cerebrovaskularne bolesti su drugi po redu uzrok smrti u Republici Hrvatskoj, što im daje posebno značenje za dijagnostiku, prevenciju i liječenje. Iako je arterijska ateroskleroza najčešći uzrok ICS-a, po TOAST klasifikaciji identificiran je širok spektar heterogenih bolesti koje patofiziološki prethode ICS-u, na koje posebno moramo posumnjati kod mlađih pacijenata koji su pretrpjeli ishemijski moždani udar. Dijagnosticiranje intrakranijske arterijske stenoze označava otkrivanje rizika od potencijalnog oboljenja od ishemičnog MU-a. Današnje osnovne neuroslikovne tehnologije (kao što su CT, MR i angiografske metode) i njihove inačice omogućile su jednostavniju i detaljnu dijagnostiku i lokalizaciju moždane ishemije na koju ne možemo posumnjati bez pravilno uzete anamneza i neurološkog pregleda pacijenta. Anamnestički podaci o pacijentu, kao i njihov neurološki i fizički pregled su presudni za identifikaciju etiologije intrakranijske stenoze ili ishemijskog moždanog udara i za odabir optimalnog terapijskog pristupa. NIHSS je koristan alat u rutinskoj uporabi svih kliničara za pojednostavnjenu procjenu težine akutnog ishemijskog moždanog udara. Liječenjem ICS-a istovremeno preveniramo razvitak ishemijskog moždanog udara. Unatoč postojanju kompleksnih endovaskularnih i neurokirurških terapijskih opcija za stenotične krvne žile, agresivna medikamentozna terapija je u mnogim kliničkim studijama imala na kraju bolji rezultat uz manji morbiditet i mortalitet te je terapija izbora za ICS. Agresivna medikamentozna terapija je sastavljena od neophodnih taktika ordiniranja lijekova; kontroliranja rizičnih čimbenika (hipertenzija, hiperlipidemija) i antitrombotska terapija (antiagregansi i antikoagulansi). I dok SAMMPRIS i VISSIT studije nisu uspjele pokazati dovoljnu efikasnost endovaskularnog pristupa liječenju, novi „Enterprise“ samošireći stent je u kliničkom istraživanju imao povoljnije rezultate od prethodnika te ipak osigurava budućnost ovoj terapijskoj disciplini. EC-IC bypass kirurška disciplina je inicijalno pokazala potencijalnu opciju za liječenje ICS-a, ali je ustanovljeno da, kao i endovaskularna terapija, ima višu učestalost od nepovoljnih događaja. Najnovija kirurška disciplina EDAS je nedovoljno istražena, ali s obzirom na povoljne rezultate u kliničkim istraživanjima, efikasnost procedure i mali broj potencijalnih komplikacija, prihvaćena je kao efikasna neurokirurška metoda za liječenje Moyamoya bolesti i stenoze intrakranijskih arterija.

## 5. Zahvale

Na kraju ovog diplomskog rada i pri diplomiranju s Medicinskog fakulteta u Zagrebu, želio bih se zahvaliti svojim roditeljima Viktoru i Elizabeti, sestri Dobrili, rođici i kolegici Taši na podržavanju za vrijeme studiranja, čineći me svakodnevno produktivnijim nego da sam studirao bez njihove pomoći.

Želim se zahvaliti svojim prijateljima s fakulteta koji su bili uz mene kroz svih 6 godina studiranja zbog kojih je studiranje na ovom fakultetu bilo najbolje razdoblje mog života i jer su me učinili boljim čovjekom nego što bih inače bio.

Zahvaljujem i svojoj mentorici prof. dr. sc. Zdravki Poljaković, koja je uvijek bila ljubazna, pristupačna, spremna pomoći i dati savjet za što god sam ju trebao.

## 6. Literatura

1. Erceg M., Miler Knežević A., Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini (prvi rezultati), Hrvatski zavod za javno zdravstvo, služba za epidemiologiju kroničnih i nezaraznih bolesti. Zagreb. 2021.
2. Hurford R, Rothwell PM. Prevalence, prognosis, and treatment of atherosclerotic intracranial stenosis in Caucasians. *Int J Stroke*. 2021;16(3):248-264. doi:10.1177/1747493020974461
3. Huang J, Degnan AJ, Liu Q, et al. Comparison of NASCET and WASID criteria for the measurement of intracranial stenosis using digital subtraction and computed tomography angiography of the middle cerebral artery. *J Neuroradiol*. 2012;39(5):342-345. doi:10.1016/j.neurad.2011.11.005
4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35
5. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(6):1093-1108. doi:10.1016/j.rcl.2019.07.007
6. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1106-1114. doi:10.1016/S1474-4422(13)70195-9
7. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514-526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
8. Venkataraman P, Tadi P, Lui F. Lacunar Syndromes. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 29, 2021.
9. Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of Non-atherosclerotic Vasculopathies. *J Clin Imaging Sci*. 2020;10:62. Published 2020 Oct 13. doi:10.25259/JCIS\_91\_2020
10. Brinar V. i sur. *Neurologija za medicinare*. Medicinska naklada. Zagreb. 2019.
11. Barrow Neurological Institute. Intracranial stenosis. (Jan. 2021). Retrieved from: <https://www.barrowneuro.org/centers-programs/aneurysms-and-cerebrovascular/what-we-treat/intracranial-stenosis/>
12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (U.S.). NIH Stroke Scale. [Bethesda, Md. ?] :National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Dept. of Health and Human Services, USA, 2011.

13. Garcia-Cazares R, Merlos-Benitez M, Marquez-Romero JM. Role of the physical examination in the determination of etiology of ischemic stroke. *Neurol India*. 2020;68(2):282-287. doi:10.4103/0028-3886.284386
14. van den Wijngaard IR, Holswilder G, van Walderveen MA, et al. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions. *Brain Behav*. 2016;6(11):e00536. Published 2016 Aug 31. doi:10.1002/brb3.536
15. Mair G, Wardlaw JM. Imaging of acute stroke prior to treatment: current practice and evolving techniques. *Br J Radiol*. 2014;87(1040):20140216. doi:10.1259/bjr.20140216
16. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):309-316. doi:10.1159/000362719
17. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(2):218-229. doi:10.3174/ajnr.A4893
18. Little JR, Furlan AJ, Modic MT, Weinstein MA. Digital subtraction angiography in cerebrovascular disease. *Stroke*. 1982;13(5):557-566. doi:10.1161/01.str.13.5.557
19. Hess C. P. Imaging in Cerebrovascular Disease. *Molecular, Genetic, and Cellular Advances in Cerebrovascular Diseases*. (2017). 1–23. doi:10.1142/9789814723305\_0001
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published correction appears in *Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1556] [published correction appears in *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120]. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5
21. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:437-450. Published 2015 Aug 7. doi:10.2147/VHRM.S63791
22. Flusty B, de Havenon A, Prabhakaran S, Liebeskind DS, Yaghi S. Intracranial Atherosclerosis Treatment: Past, Present, and Future. *Stroke*. 2020;51(3):e49-e53. doi:10.1161/STROKEAHA.119.028528
23. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000250. Published 2013 Jun 21. doi:10.1161/JAHA.113.000250

24. Adibhatla RM, Hatcher JF. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;7(3):243-253. doi:10.2174/187152708784936608
25. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S-e636S. doi:10.1378/chest.11-2302
26. Luo J, Wang T, Gao P, Krings T, Jiao L. Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Current Debates and Future Prospects. *Front Neurol*. 2018;9:666. Published 2018 Aug 21. doi:10.3389/fneur.2018.00666
27. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-2012. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017866
28. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1754. Published 2016 Apr 18. doi:10.1136/bmj.i1754
29. Ospel JM, Holodinsky JK, Goyal M. Management of Acute Ischemic Stroke Due to Large-Vessel Occlusion: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1832-1843. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.034
30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e138] [published correction appears in *Stroke*. 2018 Apr 18;:]. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi:10.1161/STR.000000000000158
31. Molina CA, Selim MH. General or local anesthesia during endovascular procedures: sailing quiet in the darkness or fast under a daylight storm. *Stroke*. 2010;41(11):2720-2721. doi:10.1161/STROKEAHA.110.595447
32. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;20(4):304-316. doi:10.1136/practneurol-2020-002557
33. Cui R, Yan L, Kang K, et al. Long-Term Outcome of Enterprise Stenting for Symptomatic ICAS in a High-Volume Stroke Center. *Front Neurol*. 2021;12:672662. Published 2021 Jun 17. doi:10.3389/fneur.2021.672662
34. Baik SH, Kwak HS, Chung GH, Hwang SB. Balloon-expandable stents for treatment of symptomatic middle cerebral artery stenosis: Clinical outcomes during long-term follow-up. *Interv Neuroradiol*. 2018;24(6):666-673. doi:10.1177/1591019918786515

35. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104(17):2007-2011. doi:10.1161/hc4201.098056
36. Guo X, Ma N, Gao F, Mo DP, Luo G, Miao ZR. Long-Term Risk Factors for Intracranial In-Stent Restenosis From a Multicenter Trial of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis Registry in China [published correction appears in *Front Neurol*. 2021 Mar 30;12:673264]. *Front Neurol*. 2021;11:601199. Published 2021 Jan 26. doi:10.3389/fneur.2020.601199
37. Balami JS, White PM, McMeekin PJ, Ford GA, Buchan AM. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: Prevention and management. *Int J Stroke*. 2018;13(4):348-361. doi:10.1177/1747493017743051
38. Mayfield clinic. Cerebral artery bypass surgery. *Mayfield Brain & Spine*. (2021). Retrieved from: <https://mayfieldclinic.com/pe-cerebralbypass.htm>
39. Gonzalez NR, Dusick JR, Connolly M, et al. Encephaloduroarteriosynangiosis for adult intracranial arterial steno-occlusive disease: long-term single-center experience with 107 operations. *J Neurosurg*. 2015;123(3):654-661. doi:10.3171/2014.10.JNS141426
40. Hannah J, Ozark S, Turan TN. Practical approach to management of intracranial atherosclerosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(3):369. doi:10.1007/s11936-015-0369-y
41. Gonzalez NR, Liebeskind DS, Dusick JR, Mayor F, Saver J. Intracranial arterial stenoses: current viewpoints, novel approaches, and surgical perspectives. *Neurosurg Rev*. 2013;36(2):175-185. doi:10.1007/s10143-012-0432-z
42. Griessenauer CJ, Lebensburger JD, Chua MH, et al. Encephaloduroarteriosynangiosis and encephalomyoarteriosynangiosis for treatment of moyamoya syndrome in pediatric patients with sickle cell disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(1):64-73. doi:10.3171/2014.12.PEDS14522.



## 7. Životopis

### Osobni podaci

Ime i prezime: Domagoj Šunde  
Datum i mjesto rođenja: 20.5.1997., Zagreb, Republika Hrvatska  
Mobitel: 098853763  
E-mail adresa: doma.sunde@gmail.com  
Adresa stanovanja: Maksimirska 88, 10000 Zagreb

### Obrazovanje

2004. – 2012. Osnovna škola Augusta Harambašića u Zagrebu  
2012. – 2016. V. Gimnazija u Zagrebu, informatički smjer  
2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### Studentske aktivnosti

Bio sam demonstrator nastave na Katedri histologije i embriologije Medicinskog fakulteta u Zagrebu, gdje sam radio više od 50 školskih sati. Također sam bio demonstrator nastave na Odjelu za bakteriologiju i parazitologiju na KBC-u Zagreb gdje sam sakupio više od 20 školskih sati rada. Akademske godine 2017./2018., 2018./2019., 2019./2020., 2020./2021. i 2021./2022. sam bio u kategoriji 10% najuspješnijih studenata na studiju Medicine u Zagrebu te sam za akademsku godinu 2018./2019. primio Dekanovu nagradu za izvrsnost. Skupa sam s prof. dr. sc. Zdravkom Poljaković, dr. med. napisao znanstveni članak.

### Osobne vještine

Engleski jezik sam učio van osnovne edukacije kroz osnovnu i srednju školu pohađajući tečajevе škole stranih jezika – SOVA. Za engleski jezik imam Cambridge certifikat za C1 naprednu razinu znanja engleskog jezika te se svakodnevno jezikom koristim. Završio sam 4 godine osnovne glazbene škole „Pavla Markovca“, gdje sam učio svirati klarinet.

### Ostale sposobnosti

Od 2018. godine imam vozačku dozvolu kategorije B.

Od 2021. godine imam dozvolu za voditelja brodice kategorije B.