

# Perioperacijske komplikacije i kognitivni ishod karotidne trombendarterektomije uz optimizaciju moždane perfuzije multimodalnim monitoringom

---

**Tomić Mahečić, Tina**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

*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:105:191218>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Tomić Mahečić**

**Perioperacijske komplikacije i kognitivni  
ishod karotidne trombendarterektomije uz  
optimizaciju moždane perfuzije  
multimodalnim monitoringom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Tomić Mahečić**

**Perioperacijske komplikacije i kognitivni  
ishod karotidne trombendarterektomije uz  
optimizaciju moždane perfuzije  
multimodalnim monitoringom**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2024.**

Ova disertacija izrađena je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i liječenje boli, u suradnji s Klinikom za neurologiju, pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Branka Malojčića, dr. med., i komentora prof. dr. sc. Dinka Tonkovića, dr. med.

## ZAHVALA

"Osjećati zahvalnost i ne izraziti je je kao zamotati poklon i ne dati ga."  
William Arthur Ward

Hvala poštovanim mentorima na ovom zajedničkom putovanju, na mudrosti i strpljenju te velikoj podršci.

Veliko hvala Dr Snježani Juren Meaški na strpljenju, vremenu i stručnosti.

Veliko hvala Jensu i Martinu, što su veliki prijatelji i što su svakom podatku i izmjerenom broju dali klinički smisao. Uz takav tim jednostavno morate uspjeti.

Hvala na svakoj pomoći dragim kolegama i prijateljima, sa Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i liječenje boli, te SVIM zaposlenicima Zavoda za vaskularnu kirurgiju KBC Zagreb, uz čiju pomoć sam realizirala ovaj projekt. Ovo putovanje ne bi bilo moguće bez vašeg neprocjenjivog doprinosa i zbog toga sam vam vječno zahvalna.

Ovo putovanje i postignuće nije samo vrhunac mojih pojedinačnih napora, već i dokaz kolektivne podrške i ohrabrenja svih onih koji su dotakli moj život na tom putu.

Hvala mojoj voljenoj djeci, mom korektivnom faktoru i mom izvoru radosti i motivacije. Vaša bezuvjetna ljubav je dala svakom trenutku ovog putovanja svrhu i smisao.

Na kraju, posvećujem ovu disertaciju mojim roditeljima, koji su za života imali nepokolebljivu vjeru u mene i na čemu sam im zauvijek zahvalna.

S najdubljim poštovanjem

Tina Tomić Mahečić

# Sadržaj

<b>1. UVOD I SVRHA RADA</b> .....	<b>1</b>
1.1 Osobitosti moždanog krvnog optoka kod bolesti unutarnje karotidne arterije .....	1
1.1.1 Moždana autoregulacija .....	2
1.2 Klinički simptomi bolesti unutarnje karotidne arterije .....	4
1.3 Trombendarterektomija unutarnje karotidne arterije (TEA ACI).....	5
1.3.1 Indikacije za zahvat TEA ACI.....	6
1.3.2 Osobitosti zahvata TEA ACI .....	8
1.3.3 Patofiziološke promjene kod postavljanja stezaljke na karotidnu arteriju.....	9
1.3.4 Intraluminalni pretok i njegove osobitosti .....	10
1.4 Komplikacije kirurške revaskularizacije unutarnje karotidne arterije .....	11
1.5 Metode minimaliziranja perioperacijskih komplikacija .....	13
1.5.1 Procjena visokorizičnih bolesnika .....	13
1.5.1.1 Prijeoperacijska procjena bolesnika.....	13
1.5.1.2 Neurološka procjena bolesnika i indeks zadržavanja daha (BHI) .....	13
1.5.2 Anesteziološki postupak .....	15
1.5.2.1 Totalna intravenska anestezija vođena ciljanom koncentracijom lijeka (TCI) .....	16
1.5.2.2 Intraoperacijski multimodalni monitoring .....	17
1.6 Kognitivne funkcije prije i nakon zahvata TEA ACI .....	21
1.6.1 Kognitivni testovi.....	22
1.6.1.1 Test MoCA .....	22
1.6.1.2 Test MBT .....	23
1.6.1.3 TMT A i TMT B .....	23
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>24</b>
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	<b>25</b>
3.1 Opći cilj.....	25
3.2 Specifični ciljevi .....	25
<b>4. MATERIJALI I METODE (ISPITANICI – UZORAK)</b> .....	<b>26</b>
4.1 Mjesto istraživanja .....	26
4.2 Etičko povjerenstvo.....	26
4.3 Ispitanici – uzorak.....	26
4.3.1 Randomizacija.....	28
4.4 Anesteziološki i operacijski protokol.....	29
4.5 Statistička analiza.....	32
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>33</b>
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>42</b>
6.1 Osvrt na rezultate provedenog istraživanja .....	42
6.2 Predviđanje daljnjih istraživanja .....	47
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>48</b>
<b>8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU</b> .....	<b>49</b>
<b>9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU / SHORT SUMMARY AND TITLE OF THE DOCTORAL THESIS IN ENGLISH LANGUAGE</b>	<b>50</b>
<b>10. POPIS LITERATURE</b> .....	<b>51</b>
<b>11. KRATKA BIOGRAFIJA</b> .....	<b>65</b>

## POPIS KRATICA

<b>ACAS</b>	studija asimptomatske karotidne ateroskleroze
<b>ACI</b>	unutarnja karotidna arterija (lat. <i>arteria carotis interna</i> )
<b>ACS</b>	asimptomatska karotidna stenoza (engl. <i>asymptomatic carotid stenosis</i> )
<b>ASA Status</b>	klasifikacija za prijeoperacijsku procjenu rizika Američkoga anesteziološkog društva (engl. <i>American Society of Anesthesiologists Status</i> )
<b>BHI</b>	indeks zadržavanja daha (engl. <i>Breath Holding Index</i> )
<b>BIS</b>	bispektralni indeks (engl. <i>Bispectral Index</i> )
<b>BMI</b>	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BMT</b>	suvremeno medikamentozno liječenje (engl. <i>Best Medical Treatment</i> )
<b>CAS</b>	postavljanje potpornice (stenta) u ACI (engl. <i>Carotid Artery Stenting</i> )
<b>CBF</b>	cerebralni protok krvi (engl. <i>Cerebral Blood Flow</i> )
<b>CHS</b>	sindrom cerebralne hiperperfuzije (engl. <i>Cerebral Hyperperfusion Syndrome</i> )
<b>CO<sub>2</sub></b>	ugljični dioksid
<b>CPP</b>	moždani perfuzijski tlak (engl. <i>Cerebral Perfusion Pressure</i> )
<b>CVR</b>	cerebrovaskularni otpor (engl. <i>Cerebrovascular Resistance</i> )
<b>DM</b>	šećerna bolest (lat. <i>diabetes mellitus</i> )
<b>ICH</b>	intracerebralno krvarenje (engl. <i>Intracerebral Haemorrhage</i> )
<b>ECST</b>	<i>European Carotid Surgery Trial</i>
<b>EEG</b>	elektroencefalografija (engl. <i>Electroencephalography</i> )
<b>engl.</b>	engleski jezik
<b>GA</b>	opća anestezija (engl. <i>General Anaesthesia</i> )
<b>LRA</b>	lokoregionalna anestezija
<b>MAP</b>	srednji arterijski tlak (engl. <i>Mean Arterial Pressure</i> )
<b>MBT</b>	test ponavljanja mjeseci u godini unazad (MBT – engl. <i>Months Backward Test</i> )
<b>MCA</b>	srednja cerebralna arterija (engl. <i>Middle Cerebral Artery</i> )
<b>mmHg</b>	milimetri žive
<b>MoCA</b>	Montrealska ljestvica kognitivne procjene (engl. <i>Montreal Cognitive Assessment</i> )
<b>MRI</b>	magnetna rezonancija (engl. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MU</b>	moždani udar
<b>NASCET</b>	<i>The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
<b>NIRS</b>	spektroskopija blizu infracrvenog spektra (engl. <i>Near Infrared Spectroscopy</i> )
<b>O<sub>2</sub></b>	kisik

<b>RCT</b>	randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>rSO<sub>2</sub></b>	regionalna saturacija kisikom (engl. <i>Regional Tissue Oxygen Saturation of Haemoglobin</i> )
<b>SBSK</b>	srednja brzina strujanja krvi
<b>TCD</b>	transkranijaska doplerska sonografija (engl. <i>Transcranial Doppler Sonography</i> )
<b>TCI</b>	ciljana koncentracija lijeka (engl. <i>Target Controlled Infusion</i> )
<b>TEA ACI</b>	trombendarterektomija unutarnje karotidne arterije (lat. <i>thrombendarterectomy arteriae carotis internae</i> )
<b>TIA</b>	tranzitorna ishemijska ataka (engl. <i>Transient Ischaemic Attack</i> )
<b>TIVA</b>	totalna intravenska anestezija (engl. <i>Total Intravenous Anesthesia</i> )
<b>TMT</b>	test povezivanja (engl. <i>Trail Making Test</i> )
<b>VACSP</b>	<i>Veterans Affairs Cooperative Studies Program</i>

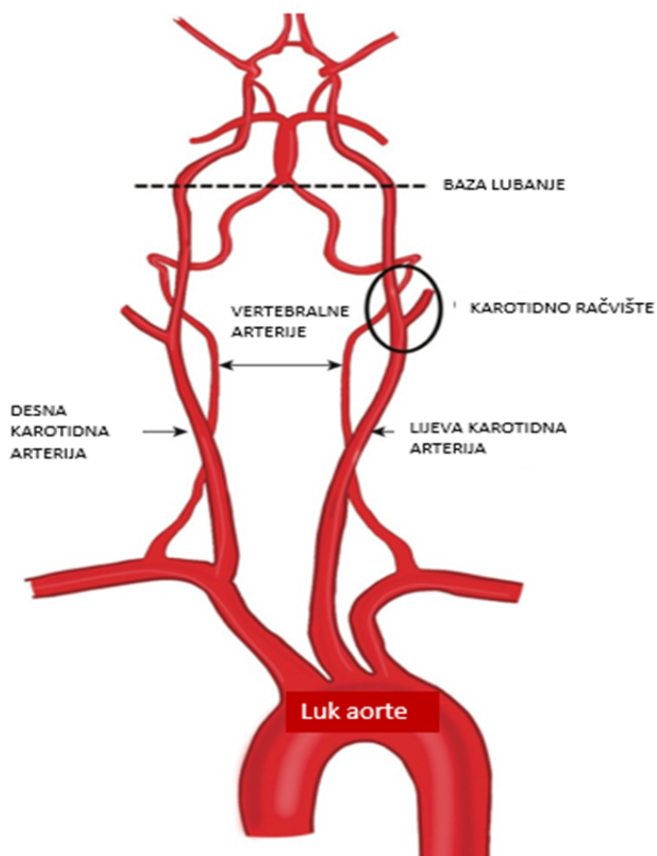


# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1 Osobitosti moždanog krvnog optoka kod bolesti unutarnje karotidne arterije

Lijeva i desna unutarnja karotidna arterija (ACI – lat. *arteria carotis interna*) dostavljaju 80 – 90 % volumena krvi do mozga (1).

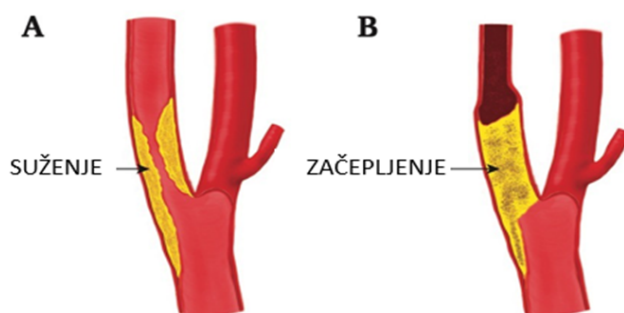
Začepljenje (okluzija) ili suženje (stenoza) ACI-ja, uz nepotpuni Willisov krug, dovode do neadekvatne perfuzije u njezinom opskrbnom području. Mozak posjeduje anatomske sigurnosne rezerve kako bi imao osiguranu dostavu kisika i kod smanjene perfuzije. Obje ACI su preko komunikantnih arterija Willisovog kruga spojene međusobno te s vertebrobazilarnom cirkulacijom (Slika 1). Willisov krug u slučaju suženja unutarnje karotidne arterije ili vertebralne arterije omogućuje dostavu krvi u slabije perfundirani dio mozga.



Slika 1. Shematski prikaz moždane cirkulacije.

Willisov arterijski prsten nepotpun je kod gotovo 15 % populacije.

Suženje unutarnje karotidne arterije najčešće je uzrokovano aterosklerotskim plakovima (Slika 2).



Slika 2. A Suženje (stenoza) i B začepljenje (okluzija) ACI-ja.

Plakovi se, u pravilu, stvaraju na bifurkacijama glavnih arterija gdje protok krvi postaje turbulentan, no mogu se pojaviti i na bilo kojem drugom segmentu arterije. Kako plak raste, tako se protok postepeno smanjuje, što djelomično potiče cirkulaciju kroz kolateralni protok (kontralateralna ACI i vertebralne arterije) (2).

Kod neadekvatne kontralateralne cirkulacije vaskulatura u područjima mozga s kroničnom hipoperfuzijom gubi mogućnost autoregulacije, zaštitnoga fiziološkog mehanizma koji omogućuje održavanje konstantnog protoka krvi unatoč promjenama u sistemskom krvnom tlaku.

### 1.1.1 Moždana autoregulacija

Moždana autoregulacija je homeostatski mehanizam koji osigurava konstantan cerebralni protok krvi (CBF – engl. *Cerebral Blood Flow*) u širokom rasponu moždanog perfuzijskog tlaka (CPP – engl. *Cerebral Perfusion Pressure*). Održavanje konstantne opskrbe krvlju ključno je za primjereno funkcioniranje mozga (3).

Moždana autoregulacija djeluje preko vazomotornih efektora koji kontroliraju cerebrovaskularni otpor (CVR – engl. *Cerebrovascular Resistance*). Moždane krvne žile (arterije i arteriole) prilagođavaju svoj promjer kao odgovor na promjene krvnog tlaka. Kod hipertenzije, moždane krvne žile se sužavaju kako bi spriječile pretjerani protok. S druge strane, kod hipotenzije se žile šire kako bi se održao odgovarajući protok krvi u mozgu. Ovaj fiziološki mehanizam održava

relativno konstantan CBF kada je CPP, odnosno srednji arterijski tlak (MAP – engl. *Mean Arterial Pressure*), unutar raspona 50 – 170 mmHg (4).

Kod kronične hipertenzije gornja i donja granica autoregulacijskog raspona pomaknute su na više vrijednosti tlaka, čime je tlak od 50 mmHg, koji bi normotenzivni bolesnik mogao tolerirati, sada ispod donje granice autoregulacijskog mehanizma što može dovesti do moždane hipoperfuzije.

Metabolički čimbenici također imaju ulogu u cerebralnoj autoregulaciji. Na primjer, promjene u razinama ugljičnog dioksida (CO<sub>2</sub>) i kisika (O<sub>2</sub>) u krvi mogu utjecati na promjer krvnih žila i, posljedično, na CPP. Hipokarbija može izazvati ipsilateralnu vazokonstrikciju i pogoršati moždanu ishemiju, dok hiperkarbija može izazvati kontralateralnu vazodilataciju i izazvati preraspodjelu cirkulacije (engl. *steal phenomenon*). Na temelju trenutnih znanstvenih dokaza, normokarbija je najsigurnija opcija za bolesnike s bolestima karotida (5).

Ukratko, moždana autoregulacija je sofisticirani mehanizam koji omogućuje održavanje stabilnog protoka krvi u fiziološkim uvjetima, u velikom rasponu krvnog tlaka. Sposobnost moždanih krvnih žila da prilagode svoj promjer pomaže osigurati adekvatnu opskrbu mozga kisikom i hranjivim tvarima, održavajući njegovu normalnu funkciju.

Autoregulacija može biti narušena u slabije perfundiranim regijama mozga kod bolesnika sa značajnom bolešću cerebralnih arterija. Kod značajnoga karotidnog suženja, protok kroz ishemijska područja je pasivan i ovisan o sistoličkom tlaku. Ishemijska područja maksimalno su vazodilatirana i ne odgovaraju na standardne čimbenike koji induciraju vazokonstrikciju u normalno reaktivnim regijama mozga (6). Nakon moždanog udara ili subarahnoidalnog krvarenja autoregulacijski kapacitet također može biti djelomično ili potpuno izgubljen. Hiperperfuzija mozga, nakon karotidne endarterektomije ili kod maligne hipertenzije, može također rezultirati gubitkom autoregulacije te funkcionalnom hiperemijom, moždanim edemom, disfunkcijom krvno-moždane barijere, porastom intrakranijalnog tlaka i padom cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP), što može dovesti do ishemije i cerebralnog krvarenja (7).

## 1.2 Klinički simptomi bolesti unutarnje karotidne arterije

Plak i dijelovi plaka (engl. *debris*) izvor su embolijskih incidenata koji se manifestiraju kao tranzitorne ishemijske atake (TIA) ili ishemijski moždani udari (MU). Mali trombocitni mikroembolusi mogu se oslobađati s površine plaka u ACI-ju te uzrokovati TIA-e, kod kojih neurološki simptomi, hemiplegija ili prolazna sljepoća (lat. *amaurosis fugax*) nestaju unutar 24 h. Ako se odlomi veći embolus, a simptomi traju duže od jednog sata, nastupa permanentni ishemijski moždani udar (MU).

Iako je TIA samo prolazna epizoda neurološke disfunkcije nastala kao posljedica prolazne ishemijske, anamnestički podaci o tranzitornim ishemijskim epizodama povećavaju rizik za pojavu MU-a. Karakteristike i volumen plaka nezavisni su čimbenici rizika za TIA-u ili ponovni ipsilateralni ishemijski moždani udar i kod bolesnika s blagom do umjerenom karotidnom stenozom (8). MU je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu, te je odgovoran za oko 6,5 milijuna smrti godišnje (9). Prema podacima iz literature, ishemijski MU je najčešći, s incidencijom od 62,4 %, a za gotovo petinu slučajeva odgovorno je suženje karotidnih arterija (10).

Bolesnici sa suženjem unutarnje karotidne arterije mogu biti simptomatski ili asimptomatski. Anamnezom i fizikalnim pregledom verificiraju se simptomi ili znakovi ishemijske opskrbnog područja ACI-ja.

**Simptomatski** bolesnici najčešće se manifestiraju s okularnim simptomima, osjetilnim / motoričkim deficitima i/ili kortikalnom disfunkcijom (11).

Simptomatsko suženje karotidne arterije definiramo prisutnošću simptoma unutar šest mjeseci, koji uključuju prolazan ipsilateralni gubitak vida (lat. *amaurosis fugax*), epizodu TIA-e ili ishemijskog moždanog udara na strani karotidne lezije (12, 13).

Za razliku od simptomatskog, **asimptomatsko suženje** ACI-ja odnosi se na suženje otkriveno kod bolesnika bez prethodnih epizoda ishemijskog moždanog udara, TIA-e ili drugih neuroloških simptoma koji bi mogli biti povezani s bolešću karotidnih arterija (14).

Nekoliko je mogućnosti liječenja asimptomatskih i simptomatskih bolesnika s bolestima unutarnje karotidne arterije, a s ciljem smanjenja rizika za cerebrovaskularne bolesti ili MU (13, 14).

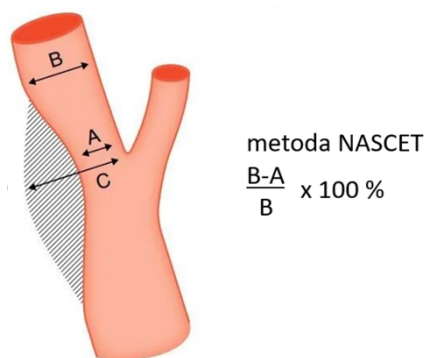
1. Suvremeno medikamentozno liječenje (BMT – engl. *Best Medical Treatment*)

bolesnika s aterosklerotskom bolešću uključuje uz strožu kontrolu krvnog tlaka uporabu statina i antiagregacijske terapije.

2. Postavljanje stenta u ACI (CAS – engl. Carotid Artery Stenting) je metoda izbora kod bolesnika sa simptomatskom stenozom (50 – 99 %) i pridruženim bolestima, kod traheotomiranih, kao i kod bolesnika s resekcijama ili zračenjem vrata.
3. Kirurško liječenje (trombendarrektomija – TEA ACI) je uz poboljšane kirurške tehnike i kvalitetnije perioperacijsko liječenje indicirano s ciljem smanjenja incidencije godišnjih rizika za ipsilateralni moždani udar.

### 1.3 Trombendarrektomija unutarnje karotidne arterije (TEA ACI)

Trombendarrektomija unutarnje karotidne arterije (TEA ACI) preventivni je kirurški zahvat, odnosno rekonstruktivni vaskularni zahvat, koji se sastoji od odstranjivanja obliterirajućeg aterosklerotskog cilindra zajedno s oboljelim unutarnjim slojem arterije. Ovim zahvatom se obnavlja narušeni protok kroz unutarnju karotidnu arteriju. TEA ACI usmjerena je na smanjenje rizika od fatalnog ishoda i incidencije aterotromboembolijskog ili hipoperfuzijskog moždanog udara (MU) kod bolesnika sa značajnim suženjem karotidne arterije. Značajno suženje ACI-ja definirano je kao  $\geq 70\%$  prema kriterijima NASCET-a (engl. *The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) (Slika 3) (15, 16).



Slika 3. Kriteriji NASCET-a.

### 1.3.1 Indikacije za zahvat TEA ACI

Indikacije za zahvat TEA u odnosu na perioperacijski ishod, kod asimptomatskih i simptomatskih bolesnika (kao sekundarna prevencija) jasno su definirane studijama i smjernicama (9, 14, 17–19):

1. asimptomatska suženja karotidne arterije  $\geq 60 - 99\%$  s povećanim rizikom od moždanog udara samo uz najbolju medicinsku terapiju (BMT – engl. *Best Medical Treatment*);
2. simptomatska suženja  $\geq 70 - 99\%$  snažna su preporuka za TEA ACI, a TEA je po novim preporukama indicirana za pacijente s umjerenom ( $50 - 69\%$ ) simptomatskom stenozom;
3. kod bolesnika sa simptomatskim karotidnim suženjem  $50 - 99\%$  kod kojih se kirurški zahvat smatra prikladnim, preporučuje se rana trombendarterektomija, idealno unutar dva tjedna od posljednjeg neurološkog deficita;
4. kod bolesnika sa simptomatskim suženjem karotidne arterije koje zahtijeva revaskularizaciju, preporučuje se trombendarterektomija kao metoda izbora.

Navedene indikacije za kirurški zahvat neovisne su o spolu i dobi.

Na današnje terapijske smjernice i operacijske indikacije značajno su utjecale velike studije koje su regrutirale ispitanike prije dva do tri desetljeća kada je mali broj bolesnika uzimao statine, a veliki postotak su bili aktivni pušači.

U studijama **ACAS** i **ACST-1** bolesnici su regrutirani između 1983. i 2003. godine.

Studija asimptomatske karotidne ateroskleroze **ACAS-a** između 1987. i 1993. randomizirala je 1662 bolesnika s dijagnozom asimptomatske stenozе karotidne arterije  $\geq 60\%$  u dvije skupine; TEA ( $n = 825$ ) ili medikamentozna terapija ( $n = 834$ ). Bolesnici su definirani kao asimptomatski ako nikada nisu imali cerebrovaskularne simptome u opskrbnom području suženja ACI-ja ili vertebrobazilarnog područja. Bolesnici s kontralateralnim neurološkim simptomima unutar 45 dana od studije su isključeni. Ishodi nakon razdoblja praćenja od 2,7 godina objavljeni su 1995. godine (20).

Drugo značajno istraživanje asimptomatske TEA-e između 1993. i 2003. godine bilo je **ACST-1** koje je randomiziralo 3120 pacijenata s karotidnim suženjem  $\geq 60\%$ , verificiranim na ultrazvuku u dvije skupine: hitnu TEA ( $n = 1560$ , medijan odgode jedan mjesec) ili početna medikamentozna terapija s mogućnošću odgođene TEA-e ( $n = 1560$ ) (21, 22).

Prvo ACST-1 izvješće iz 2004. pružilo je podatke o ishodima tijekom praćenja do pet godina (prosjek 3,4 godine) nakon randomizacije (21). Naknadno izvješće iz 2010. uključivalo je ishode tijekom srednjeg razdoblja praćenja od devet godina (IQR 6 –11 godina) nakon randomizacije (22).

Sumirano, korist od zahvata TEA ACI u usporedbi s medikamentoznom terapijom kod bolesnika sa asimptomatskim karotidnim suženjem potvrđena je na temelju randomiziranih kontroliranih istraživanja (RCT – engl. *Randomised Controlled Trial*). Ona su uključivala ukupno 5791 bolesnika s uglavnom  $\geq 60\%$  suženja. Ukupni dokazi sugeriraju da TEA smanjuje rizik od ipsilateralnog te od MU-a ukupno i kod asimptomatskih bolesnika, bez obzira na spol ili stupanj karotidnog suženja.

U korist kirurškog zahvata govore i rezultati nedavne populacijske studije sa sustavnim pregledom literature u kojoj se povećanje rizika od MU-a povezuje s povećanjem stupnja asimptomatskog karotidnog suženja među pacijentima koji su primali suvremenu medikamentoznu terapiju (23).

Tri velika i značajna randomizirana kontrolirana istraživanja **NASCET, ECST i VACSP** modificirala su kliničku praksu jer su dokazala indiciranost TEA-e kod bolesnika sa **simptomatskim** suženjem karotidnih arterija. Bolesnici sa simptomatskom stenozom randomizirani su u dvije skupine; bolesnici za kirurški tretman ili za medikamentoznu terapiju (1:1).

Sjevernoameričko ispitivanje simptomatske karotidne endarterektomije **NASCET** usporedilo je rezultate kod bolesnika s teškim (70 – 99 %), umjerenim (50 – 69 %) ili blagim (< 50 %) simptomatskim karotidnim suženjem (15).

Početni rezultati studije **NASCET** objavljeni u kolovozu 1991. pokazali su značajan učinak TEA-e kod bolesnika s angiografski potvrđenim karotidnim suženjem visokog stupnja (70 – 99 %). Bolesnici sa suženjem 50 – 69 % također su imali koristi od zahvata, no kod onih sa suženjem manjim od 50 % korist nije uočena. Tijekom dvije godine kumulativni rizik od ipsilateralnog MU-a za bolesnike liječene TEA-om bio je 9 % u slučaju visokog stupnja suženja, a ako su bolesnici bili liječeni samo medikamentozno rizik je bio 26 % (24).

Drugo izvješće iz 1998. uključilo je ishode kod 858 pacijenata s umjerenom teškim suženjem i 1368 pacijenata s blagim suženjem, s TIA-om ili MU-om unutar 180 dana prije ulaska u studiju (25).

Studijom **ECST** (engl. *European Carotid Surgery Trial*), provedenom otprilike u isto vrijeme kad i **NASCET**, randomizirano je 3024 bolesnika sa simptomatskim suženjem tijekom razdoblja od 10 godina pri čemu je prosječno praćenje bilo tri godine. Ispitanici su stratificirani u tri kategorije koje su odgovarale blagom (10 – 29 %), umjerenom (30 – 69 %) i teškom (70 – 99 %) karotidnom suženju. Bolesnici sa suženjem 70 – 99 % imali su značajnu korist od kirurškog zahvata, ali nije bilo koristi za one s blagim stupnjem suženja (26 – 28).

Studija simptomatske karotidne stenoze **VACSP** (engl. *Veterans Affairs Cooperative Studies Program*) imala je mali broj bolesnika, ukupno 189, sa simptomatskim karotidnim suženjem > 50 % i s razdobljem praćenja od 33 mjeseca. Unatoč manjem broju bolesnika, autori su prikazali statistički značajnu razliku, pri čemu je stopa mortaliteta nakon MU-a i TIA-e bila 7,7 % za bolesnike liječene TEA-om, a za one liječene konzervativno 19,4 % (29).

Analiza sva tri istraživanja provedena na 6098 simptomatskih bolesnika utvrdila je da je najveći učinak revaskularizacije kod bolesnika sa suženjem 70 – 99 %, dok je korist kod bolesnika sa suženjem 50 – 69 % skromnija, iako je tijekom vremena dobivala na značaju. Kod blagog stupnja suženja (< 50 %) TEA je bila inferiornija u odnosu na medikamentozno liječenje. Skupina s najvećom koristi od kirurškog zahvata su muškarci mlađi od 68 godina s bilateralnim teškim suženjem (2, 9).

Analizirajući navedene studije može se zaključiti da korist od zahvata TEA ACI imaju bolesnici kod kojih je zahvat izveden unutar 14 dana, s najboljim ishodom između tri i sedam dana od neurološkog zbiljanja bez razlike prema spolu ili dobi bolesnika (30, 31).

Zbog svega navedenog, TEA ACI kao kirurški zahvat i danas je čest predmet randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja te je ovo kirurško liječenje zlatni standard kod bolesnika s umjerenom do teškom karotidnom bolešću jer značajno smanjuje stopu MU-a i poboljšava ukupno preživljenje.

### **1.3.2 Osobitosti zahvata TEA ACI**

Dvije su osnovne kirurške tehnike za karotidnu trombendarterektomiju: klasična / konvencionalna metoda i everzijska metoda (32).

1. Kod klasične konvencionalne metode vaskularna stezaljka postavlja se na ACI proksimalno i distalno od plaka te se privremeno zaustavlja protok. Arterija se otvori



uzdužno da bi se locirala oba kraja plaka. Nakon uklanjanja plaka arterija se rekonstruira s dakronskom zakrpom, čime se obnovi njezin lumen i omogući adekvatan protok.

2. Everzijska metoda je alternativna tehnika kod koje se ACI presiječe na svom ishodištu te se adventicija evertira gore i natrag preko aterosklerotično izmijenjene zadebljane intime pri čemu se odstrane i zadebljana intima i aterosklerotski plak. Postupak je kraći te je dobar izbor kod anatomskih varijanti poput visokih račvišta zajedničke i unutarnje karotidne arterije.

Bolesnik je na operacijskom stolu u ležećem položaju na leđima, vrat je u ekstenziji, glava se rotira na suprotnu stranu, što je zahtjevan položaj kod budnih bolesnika s bolovima u vratnoj kralježnici. Sterilno pokrivanje može također biti neugodno za budnog, a klaustrofobičnog bolesnika. Ispod ramena se postavlja jastuk ili plahta debljine oko tri centimetra, a tjeme se položi na gumeni prsten kako bi se spriječila ozljeda vrata uslijed hiperekstenzije.

Nakon što se otvori bolesna arterija, pažljivo se iznutra ukloni kalcificirani plak.

Cjelokupan kirurški postupak mora biti bez grubosti i gnječenja arterije jer bi grubi postupak mogao dovesti do pucanja ateromatoznog plaka i periferne embolizacije, odnosno moždanog udara. Dakronska zakrpa se zašije oko rubova arterije kako bi se otvor zatvorio bez sužavanja. Arterija se zatim ispire, a stezaljke se otvaraju, vraćajući protok krvi u mozak. Nakon buđenja, pacijenti se standardno monitoriraju zbog mogućih ranih neuroloških promjena (33).

### **1.3.3 Patofiziološke promjene kod postavljanja stezaljke na karotidnu arteriju**

Karotidna arterija zbog svog lumena ima relativno veliku brzinu protoka. Postavljanjem stezaljke na ACI dolazi do smanjenja perfuzije mozga koju 80 – 85 % bolesnika zbog kolateralne cirkulacije s Willisovim arterijskim prstenom može tolerirati bez značajnih neuroloških manifestacija (34). Postavljanje vaskularne stezaljke na ACI je najvulnerabilnije razdoblje kod TEA-e. Bolesnici sa suženjem ACI-ja tijekom perioperacijskog razdoblja imaju periode iregularnih vrijednosti krvnog tlaka jer su baroreceptori u karotidnom sinusu uključeni u sam proces bolesti (35). Budući da je prevalencija prijeoperacijske hipertenzije kod bolesnika za zahvat TEA ACI oko 65 % , to ponekad otežava intraoperacijsku kontrolu tlaka +/- 20 % u odnosu na ono što smatramo normalnim vrijednostima (36).

Moždana autoregulacija prilagođena je višim vrijednostima tlakova kod bolesnika s hipertenzijom, a i zbog neadekvatne autoregulacije u ishemijskim područjima mozga niže vrijednosti tlaka tijekom stezaljke na karotidi treba izbjegavati.

Perioperacijsko praćenje i kontrola arterijskog tlaka važni su i u odsutnosti hipertenzije, te se preporučuje individualizirani monitoring cerebralne perfuzije. Ona može kod nekih bolesnika biti adekvatna kod različitih vrijednosti tlaka te nije uvijek potrebno dodatno podizati sistolički tlak.

Ipsilateralni cerebralni korteks ovisan je o kolateralnom krvotoku za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi što stvara rizik za hipoperfuziju. Kolateralni protok ovisi o sistoličkom tlaku te se, zbog svega navedenog, za vrijeme postavljene vaskularne stezaljke, ukoliko nemamo dodatni monitoring cerebralne perfuzije, bolesnikov tlak preporučuje držati iznad normalnih vrijednosti (37 – 40).

Istovremeno treba osigurati izbjegavanje prevelikih tlakova zbog hiperperfuzijske ozljede mozga ili kardijalne ishemije. Ipsilateralni cerebralni korteks je zbog karotidnog uženja bio zaštićen od ekstrema krvnog tlaka te se tijekom kirurškog zahvata sada izlaže visokim tlakovima, kao i nakon uklanjanja suženja i povratka normalne cirkulacije. Ta nekontrolirana hipertenzija može uzrokovati hemoragijski moždani udar (39).

Zbog svega navedenog, nužno je bolesnicima osigurati invazivni hemodinamski monitoring intraoperacijski te 2 – 6 sati poslijeoperacijski. Etiologija poslijeoperacijske hipertenzije (epidemiološki zahvaća i do 66 % bolesnika) česta je u ranim poslijeoperacijskim satima, što je najčešće povezano s afunkcijom baroreceptora (41).

#### **1.3.4 Intraluminalni pretok i njegove osobitosti**

Kod simptomatskih bolesnika s visokim stupnjem karotidnog suženja i s visokim stupnjem suženja kontralateralne arterijske cirkulacije, koji možda neće moći tolerirati ishemiju uzrokovanu postavljenom stezaljkom zbog ionako već insuficijentnog protoka krvi, indicirano je postavljanje intraluminalnog pretoka (engl. *shunt*). Intraoperacijski postavljen intraluminalni pretok ima ulogu premostiti područje na kojem je postavljena vaskularna stezaljka te osigurati dostavu krvi u mozak iznad vaskularne stezaljke.

Kod bolesnika u lokoregionalnoj anesteziji indikacija za postavljanje pretoka je klinička procjena, promjena stanja svijesti bolesnika, dezorijentirani govor, uznemirenost ili promjena funkcije ekstremiteta.

Budući da je kod bolesnika u općoj anesteziji procjena složenija, uz monitoring moždane perfuzije često se kao dodatna sigurnosna mjera koristi snaga povratnog tlaka (engl. *backflow*) ACI-ja (14). Kod adekvatnog povratnog tlaka operacijski zahvat nastavlja se bez upotrebe pretoka, dok se kod neadekvatnog povrata preventivno postavlja intraluminalni pretok.

Tijekom postavljanja pretoka postoji rizik od odvajanja dijela plaka što posljedično može uzrokovati embolijski udar, moguća je zračna embolija, kao i disekcija (42). Vrijeme postavljanja, kao i vrijeme vađenja pretoka, treba minimalizirati te ne bi trebalo biti duže od tri minute. Tijekom postavljanja i uklanjanja pretoka povećava se rizik za akutnu moždanu ishemiju. Povećava se i rizik od mogućeg krvarenja zbog dislokacije pretoka. Sam pretok može biti neovisni rizični faktor za razvoj poslijeoperacijskog suženja i poslijeoperacijske subkliničke neurokognitivne disfunkcije (43, 44).

#### **1.4 Komplikacije kirurške revaskularizacije unutarnje karotidne arterije**

TEA po klasifikaciji za perioperacijski rizik kod kirurških zahvata spada u zahvate srednjeg rizika (1 – 5 %). Još uvijek, čak i u najkvalitetnijim centrima vaskularne kirurgije, perioperacijski rizik kod simptomatskih bolesnika doseže i do 5 %, a kod asimptomatskih do 3 %, posebno kod kompleksnih bolesnika s kontralateralnom okluzijom, nepotpunim Willisovim krugom, multiplim komorbiditetima ili nestabilnim somatskim (vitalnim) parametrima tijekom samog postupka (45). Ukupan mortalitet za TEA-u prema literaturi iznosi 1,3 – 1,8 % (19, 46). Ostali značajni perioperacijski rizici zahvata TEA ACI uključuju:

- ishemijski MU
- hemoragijski MU
- prikriveni MU
- hiperperfuzijski sindrom
- oštećenja moždanih živaca
- restenozu
- infarkt miokarda
- kongestivno srčano zatajenje
- hematoma vrata s mogućim ugrožavanjem dišnog puta
- edem dišnog puta.

Prema literaturi, incidencija komplikacija za perioperacijski ishemijski MU iznosi oko 2,3 % (2, 19, 47). Perioperacijski ishemijski MU posljedica je trombotske okluzije na operacijskoj strani, tromboembolijskih posljedica ljuštenja plaka i dijelova plaka, postavljanja pretoka ili kombinacije tih uzroka. Ishemijski MU pojavljuje se najčešće unutar prvih 12 – 24 sata nakon kirurškog zahvata. Ako se razvije neurološki deficit, indicirana je reoperacija.

Hemoragijski moždani udar je rjeđi te je samo 0,2 % bolesnika u NASCET-ovoj kohorti imalo evidentiran taj tip MU-a.

Studije magnetske rezonancije (MRI engl. *magnetic resonance imaging*) pokazale su kako se prikriiveni moždani udar (tj. cerebralna ishemija bez kliničkih manifestacija) pojavljuje kod 7 – 10 % starijih bolesnika tijekom nekardijalnih kirurških zahvata (48, 49).

Značajno suženje ACI-ja s ograničenim kontralateralnim protokom može rezultirati poslijeoperacijskim hiperperfuzijskim sindromom. Sindrom cerebralne hiperperfuzije (CHS – engl. *Cerebral Hyperperfusion Syndrome*) je rijetka (kod manje od 1 % bolesnika), ali ozbiljna komplikacija revaskularizacije karotide koja može rezultirati teškim poslijeoperacijskim komplikacijama i povezana je s visokom stopom (i do 67 %) poslijeoperacijske smrtnosti (50). CHS se općenito javlja kada se cerebralni protok krvi u revaskulariziranom području poveća za  $\geq 100\%$  (ishemijsko-reperfuzijska ozljeda) u usporedbi s prijeoperacijskim inicijalnim vrijednostima te je karakterizirana pulsirajućom ipsilateralnom ili difuznom glavoboljom, bolovima u očima i licu, napadajima i žarišnim neurološkim deficitima povezanim s cerebralnim edemom ili intracerebralnim krvarenjem. CHS se najčešće javlja kod bolesnika koji su imali maksimalnu moždanu vazodilataciju prije zahvata TEA ACI jer je perfuzija bila ograničena značajnim suženjem ACI-ja. Sumnja se da mnogi mehanizmi mogu pridonijeti patofiziologiji CHS-a, a najprihvaćeniji mehanizmi su oštećenje cerebralne autoregulacije, oštećenje slobodnim radikalima i disfunkcija baroreceptora (39).

Ozljede kranijalnih živaca uključuju hipoglosus, vagus i ogranke facijalisa, te se pojavljuju kod do 8,6 % bolesnika. Uglavnom su prolazne prirode.

Incidencija perioperacijskog infarkta miokarda je  $< 2\%$  (47, 51). Kongestivno srčano zatajenje najčešće je uzrokovano hipertenzijom.

Hematom vrata i operacijskog polja je prema NASCET-u povezan s rizikom za perioperacijski MU. Veliki hematomi mogu kompromitirati dišni put te zahtijevaju hitnu eksploraciju.

Komplikacija kirurškog zahvata je kod gotovo svih bolesnika i edem dišnog puta (52).

Ukupan rizik za perioperacijske komplikacije značajno je povišen kod simptomatskih bolesnika, kod bolesnika s kontralateralnom okluzijom ACI-ja, kod starijih od 75 god, kod žena te kod onih koji zahtijevaju reoperaciju (53). Dio navedenih komplikacija može utjecati na poslijeoperacijske kognitivne sposobnosti bolesnika.

## **1.5 Metode minimaliziranja perioperacijskih komplikacija**

Nema konsenzusa o tome kojim se metodama perioperacijske komplikacije mogu minimalizirati. Tijekom zahvata TEA ACI dodatni monitoring omogućuje identifikaciju bolesnika s neprimjerenom moždanom perfuzijom, koji potom mogu imati koristi od intraoperacijskih intervencija kao što su kontrola tlaka, povećanje inspiratorne frakcije O<sub>2</sub> ili postavljanje pretoka na ACI.

Kod dijela bolesnika koji nema nikakav dodatni monitoring moždane perfuzije, može se kao intervencija minimalizirati vrijeme postavljene karotidne stezaljke, može se preventivno staviti pretok svim bolesnicima, odnosno tlak se neselektivno može farmakološki održavati na višim vrijednostima kako bi se poboljšala perfuzija. Svaka od navedenih mjera ima i svoje rizike.

### **1.5.1 Procjena visokorizičnih bolesnika**

#### **1.5.1.1 Prijeoperacijska procjena bolesnika**

Bolesnici s indikacijom za TEA ACI najčešće imaju mnoge pridružene sistemske bolesti, kao što su generalizirana ateroskleroza, koronarna bolest, šećerna bolest te arterijska hipertenzija, koje predstavljaju dodatan rizik od perioperacijskih srčanih i neuroloških komplikacija.

Rizik od MU-a je 2,5 puta veći kod bolesnika sa šećernom bolesti (54). Šećerna bolest i njezine komplikacije, poput nefropatije i oštećenja bubrežne funkcije, mogu uzrokovati hemodinamsku nestabilnost te poteškoće s procjenom i optimizacijom perioperacijske nadoknade volumena. Također, šećerna bolest i debljina neovisni su rizični faktori za lošije kognitivne ishode nakon zahvata TEA ACI. Hiperglikemija pogoršava moždanu ishemijsku ozljedu i nužna je njezina stroga perioperacijska kontrola.

Dodatnu pozornost treba obratiti procjeni kardiopulmonalnog statusa. Perioperacijska normalizacija vrijednosti krvnog tlaka je imperativ.

#### **1.5.1.2 Neurološka procjena bolesnika i indeks zadržavanja daha (BHI)**

Neurološka procjena bolesnika za TEA ACI uključuje pregled i procjenu postojećih neuroloških deficita te kolateralne moždane cirkulacije. Kod bolesnika koji su već imali MU velika je vjerojatnost neadekvatne kolateralne cirkulacije.

Transkranijaska doplerska sonografija (TCD engl. *Transcranial Doppler Sonography*) relativno je jeftina i jednostavna ultrazvučna tehnika koja omogućava prijeoperacijsku procjenu kvalitete

kolateralne cirkulacije i statusa moždane mikrocirkulacije mjerenjem indeksa zadržavanja daha (BHI – engl. *Breath Holding Index*).

Uz program *Breath Holding Test*, TCD je vrijedan probirni test vazomotorne reaktivnosti (55). Srednja brzina strujanja krvi (SBSK) srednje cerebralne arterije (MCA – engl. *Middle Cerebral Artery*) mjeri se pomoću transkranijске doplerske sonografije prije i na kraju manevra zadržavanja daha od najmanje 30 s.

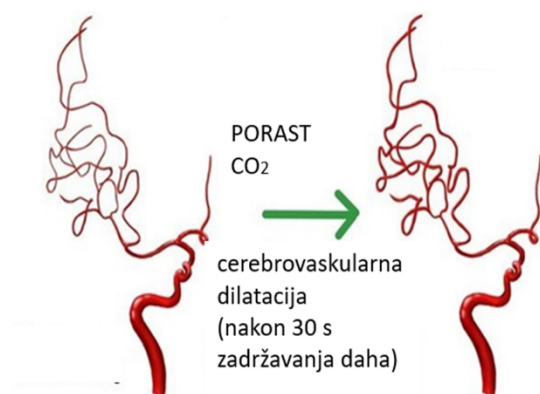
Test služi kao surogat-mjera autoregulacije te se provodi tako da nakon 120 s mirovanja bolesnici zadržavaju dah do 30 sekundi te nakon tog razdoblja dalje normalno dišu.

Perioperacijski nam pruža informaciju o adekvatnom kolateralnom protoku. Narušen je kod bolesnika s karotidnim suženjem jer je mikrocirkulacija već vazodilatirana u namjeri da se poboljša narušeni moždani protok. Ako je moždana mikrocirkulacija maksimalno dilatirana, tada je iscrpljen taj kompenzatorni mehanizam (Slika 4).

Indeks zadržavanja daha (BHI) računa se prema sljedećoj formuli:

$$\text{BHI} = \left( \frac{\text{SBSK na kraju zadržavanja daha} - \text{SBSK tijekom razdoblja mirovanja}}{\text{SBSK tijekom razdoblja mirovanja}} \right) \times (100 / \text{trajanje zadržavanja daha u sekundama}).$$

BHI vrijednosti između 1,03 i 1,65 smatraju se urednima u našoj populaciji (56).



Slika 4. Mjerenje BHI-ja.

Kod bolesnika sa stenozom ACI-ja i kod smanjene cerebralne perfuzije dolazi do dilatacije cerebralnih arteriola. Povećanje arterijskog CO<sub>2</sub> (koje se javlja nakon 30 sekundi zadržavanja daha) također utječe na dilataciju arteriola. Budući da na promjer MCA-e ne utječe CO<sub>2</sub>, promjena brzine protoka kroz MCA odražava promjene u moždanom protoku krvi. Budući da mozak ima vlastiti ograničeni kapacitet za vazodilataciju, kod ove skupine bolesnika mjerenjem razlike u moždanom protoku krvi kroz MCA može se procijeniti CVR.

Valjanost naše pretpostavke da je CBF (na području MCA-e) proporcionalan brzini protoka krvi kroz MCA ovisi o premisi kako se površina poprečnog presjeka MCA-e značajno ne mijenja (57).

Prema dostupnim podacima u literaturi, BHI bi trebao biti niži kod značajne stenoze ACI-ja. BHI vrijednosti  $< 0,69$  smatraju se patološkima (58).

### 1.5.2 Anesteziološki postupak

Idealan anesteziološki postupak trebao bi bolesnicima omogućiti adekvatnu analgeziju, optimalnu moždanu perfuziju i oksigenaciju, hemodinamsku stabilnost te minimalan odgovor na perioperacijski stres. Anesteziološki postupak izaziva kontroliranu, privremenu i reverzibilnu neosjetljivost bolesnika na kirurški podražaj. Tijekom anesteziološkog postupka svi bolesnici imaju standardizirani monitoring vitalnih funkcija koji se ovisno o tipu i opsegu kirurškog zahvata može proširiti.

Iako je zlatni standard budan bolesnik koji je sam direktan monitor moždane perfuzije, regionalna anestezija ima svojih dodatnih prednosti. Bolesnici su hemodinamski stabilniji, kraće je vrijeme operacije, kraći je boravak u bolnici, manje je ponovnih prijema te bolesnici imaju manju incidenciju poslijeoperacijskih upala pluća (59, 60).

Veliki nedostatak regionalne anestezije je intraoperacijski položaj. Zahtjevan je te izaziva nelagodu i stres kod dijela bolesnika. Kao posljedica se javlja niža razina zadovoljstva bolesnika (65 % naspram 93 %) što negativno utječe na buduće odluke u korist regionalne anestezije (61 % naspram 97 %) (61). Tijekom regionalne anestezije, moždana autoregulacija je održana, omogućavajući fiziološku raspodjelu protoka krvi tijekom razdoblja hipoperfuzije (62, 63).

I dalje postoji kontroverza oko toga treba li izvoditi TEA-u pod lokoregionalnom anestezijom (LRA) ili općom anestezijom (GA engl. *general anaesthesia*). Studija GALA koja je uspoređivala opću anesteziju s lokalnom anestezijom bila je najveće randomizirano kontrolirano istraživanje (RCT engl. *Randomised Controlled Trial*) i nije pokazala razliku u perioperacijskom mortalitetu, moždanom udaru ili IM-u između GA-e (4,8 %) i LRA-e (4,5 %) (64).

Opća anestezija je metoda izbora za bolesnike s MU-om u anamnezi, neadekvatnom kontralateralnom cirkulacijom te za bolesnike s visokom (distalnom) stenozom zbog zahtjevnijeg kirurškog zahvata.

Opća anestezija uključuje mirnog bolesnika, ranu kontrolu dišnog puta i ventilacije, mehaničku ventilaciju s kontroliranom oksigenacijom i kontroliranom razinom ugljičnog dioksida (CO<sub>2</sub>) te kontroliranu hemodinamiku (65). U kontekstu opće anestezije, većina anestetika poput barbiturata, hlapljivih anestetika, propofola, ketamina i etomidata smanjuje cerebralnu metaboličku potrošnju kisika (66). Međutim, anestetici imaju različit utjecaj na cerebralnu perfuziju i intrakranijalni tlak. Cerebralna autoregulacija oštećuje se sa sevofluranom, no očuvana je kod primjene propofola s remifentanilom (67).

Studije na životinjama opisuju neuroprotektivne učinke anestetika (68). Međutim, ispitivanja na ljudima nisu uspjela dokazati dobrobit opće anestezije tijekom akutnog moždanog udara, jer je opća anestezija kod akutnog MU-a povezana s lošijim neurološkim ishodom u usporedbi sa svjesnom sedacijom (69). Ovi rezultati ne isključuju mogućnost neuroprotekcije kod opće anestezije, uzevši u obzir da (regionalna) hipoperfuzija kod moždanog udara ima drugačiju etiologiju od (globalne) hipoperfuzije kod hipotenzije izazvane anestezijom.

Nema jasno dokazane prednosti jednog anesteziološkog postupka u odnosu na drugu tehniku (70).

### **1.5.2.1 Totalna intravenska anestezija vođena ciljanom koncentracijom lijeka (TCI)**

Totalna intravenska anestezija vođena ciljanom koncentracijom lijeka (TCI engl. *Target Controlled Infusion*) podvrsta je totalne intravenske anestezije (TIVA engl. *Total Intravenous Anesthesia*), koja ima prednosti u kirurgiji glave i vrata, neurokirurgiji, odnosno u kirurgiji koja zahtijeva nadzor ili evociranih potencijala ili neki drugi oblik neuromonitoringa. TIVA ujedno smanjuje i mogućnost poslijeoperacijskog delirija te prema dosadašnjim podacima iz literature ne pogoršava kognitivne sposobnosti (71).

TIVA se primjenjuje uz pomoć perfuzijskih pumpi za održavanje ciljane koncentracije lijekova, propofola i remifentanila, odnosno pomoću TCI-ja. Perfuzorska pumpa koristi do sada poznata farmakokinetička i farmakodinamička svojstva anestetika propofola i kratkodjelujućeg opioda remifentanila te se mijenjanjem ciljane koncentracije ovih sinergističkih lijekova u plazmi održava ciljana koncentracija lijekova u mozgu.

TCI je monitoriran računalnim programom integriranim u sustav perfuzijske pumpe koji na osnovi poznatih podataka o bolesniku unesenim na početku (dob, spol, visina, težina) i podataka o odnosima koncentracije lijeka i vremena, omogućuje prilagođavanje stalne željene koncentracije u plazmi, odnosno na mjestu djelovanja, složenim matematičkim izračunom. Perfuzijske pumpe na sučelju prikazuju podatke o infuziji lijeka, ukupnoj dozi lijeka koja je



primijenjena, procijenjene koncentracije u plazmi, što u stanju ravnoteže čini ciljanu koncentraciju lijeka u mozgu.

### 1.5.3 Intraoperacijski multimodalni monitoring

Kako bi se izbjegla moždana ishemija tijekom jatrogene okluzije karotidne arterije (postavljanje vaskularne stezaljke), ključno je ispravno procijeniti kolateralnu cirkulaciju i očuvanje cerebrovaskularne autoregulacije na koju utječe opća anestezija. Tijekom okluzije karotidne arterije, indicirana je jatrogena hipertenzija iako je samo jedna trećina poslijeoperacijske cerebralne ishemije uzrokovana hipoperfuzijom (45).

S druge strane, hiperperfuzija, tromboembolijski incidenti tijekom kirurške manipulacije i komplikacije postavljanja pretoka glavni su uzroci poslijeoperacijske cerebralne ishemije kod dvije trećine pacijenata.

Moždana perfuzija je pod utjecajem više čimbenika kao što su vaskularna anatomija, kirurški i anesteziološki postupak, promjene temperature, promjene pH vrijednosti i viskoznost krvi što otežava adekvatno praćenje ishemije mozga (72).

Kod bolesnika koji su u općoj anesteziji postoji više mogućih neinvazivnih tehnika kojima identificiramo rizične bolesnike poput somatosenzornih evociranih potencijala (najčešće slušnih), elektroencefalografije, transkranijске doplerske sonografije, moždane oksimetrije i drugih. Praćenje cerebralne ishemije od iznimne je važnosti za izbjegavanje ozbiljnih neuroloških komplikacija, ali su metode uglavnom nespecifične što čini praćenje cerebralne ishemije kontroverznim.

Upotrebom kombinacije (multimodalnog) neinvazivnog monitoringa u perioperacijskom razdoblju, pomoću metoda navedenih u nastavku, možemo imati bolji uvid u moždanu perfuziju i/ili ishemiju te smanjiti mogućnost novonastalih neuroloških deficita, ostalih nekirurških i kirurških komplikacija te utjecati na poboljšanje rezultata kognitivnih sposobnosti bolesnika.

**TCD** (engl. *Transcranial Doppler Sonography*) se oslanja na činjenicu da tanka temporalna kost omogućuje akustični koštani prozor (transtemporalni insonacijski prozor) za ultrazvučnu vizualizaciju srednje moždane arterije (MCA). Sonda se postavlja na sljepoočnicu te vješt operater može detektirati doplerski signal koji nastaje protokom krvi u MCA-i. Kod 10 – 20 % bolesnika, temporalni prozor je neadekvatan (1).

TCD se može koristiti intraoperacijski za praćenje cerebralne hemodinamike i kod više od 90 % bolesnika podvrgnutih zahvatu TEA ACI omogućuje detektiranje pojave embolusa i

mikroembolusa, te zračne embolije. Ograničenja korištenja ove metode tijekom kirurške procedure su položaj sonde relativno blizu operacijskog polja što može ometati kirurga, osobito ako je potrebno učestalo podešavanje sonde zbog kvalitete signala.

Može se koristiti i perioperacijski za izračunavanje indeksa zadržavanja daha (BHI).

Intraoperacijsko multimodalno monitoriranje moždane perfuzije elektroencefalografijom (EEG engl. *Electroencephalography*) i spektroskopijom blizu infracrvenog spektra (NIRS engl. *Near Infrared Spectroscopy*) uspješnije identificira bolesnike s neadekvatnom perfuzijom koji mogu imati koristi od pravovremenog povećanja sistoličkog arterijskog tlaka, povećanja inspiratornog O<sub>2</sub> te u slučaju da se intervencije ne pokažu adekvatnima i postavljanjem pretoka u ACI (39, 73, 74).

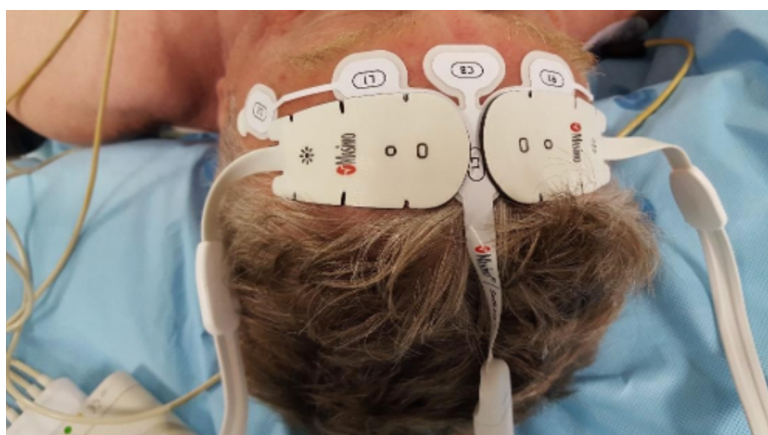
**EEG** (engl. *Electroencephalography*) (SedLine<sup>®</sup> Masimo International, Neuchatel, Švicarska) uz pomoć nalijepljenih elektroda u čeonj regiji neinvazivno mjeri električnu aktivnost moždanih stanica (neurona). EEG signal registrira promjene potencijala koje nastaju bioelektričnom aktivnošću mozga te predstavlja aktivnost većih skupina neurona. Neobrađeni EEG signal teško je protumačiti. Njegovo praćenje u stvarnom vremenu zahtijeva znatnu vještinu i iskustvo. Obradjeni EEG, kao komprimirani spektralni niz, lakše je interpretirati, ali se dio informacija gubi tijekom njegove pretvorbe u obrađeni format.

*Patient State Index* (PSI) je obrađena informacija na temelju dinamike EEG-a povezana s utjecajem anestetika i daje nam informaciju o dubini anestezije.

I obrađeni i neobrađeni EEG korišteni su za neurološko praćenje tijekom zahvata TEA ACI. EEG može ukazati na cerebralnu ishemiju tijekom smanjenja CBF-a verificirajući desnolijevu asimetriju u neuronskoj aktivnosti, ali tehnika ima značajna ograničenja. EEG signal odražava samo kortikalne događaje, primarno detektira aktivnost frontalnog režnja i ne otkriva ishemiju u dubljim strukturama. Monitor SedLine<sup>®</sup> nije prikladan za samostalno neurološko praćenje jer nije pouzdan za otkrivanje lokaliziranih promjena drugdje u mozgu.

Kombinacija EEG-a i NIRS-a smatra se superiornijom za identificiranje razdoblja moždane hipoperfuzije i hiperperfuzije.

**NIRS** (engl. *Near Infrared Spectroscopy*) spektroskopija (O3<sup>®</sup> Regional Oximetry Masimo International, Neuchatel, Švicarska) neinvazivna je metoda mjerenja regionalne moždane saturacije kisika (rSO<sub>2</sub>) u području prednje ili srednje cerebralne arterije. Elektrode spektroskopijskog modula koje su zalijepljene na čeonu regiju (Slika 5), bilježe trend regionalne saturacije hemoglobina kisikom u moždanoj regiji ispod elektrode (75).

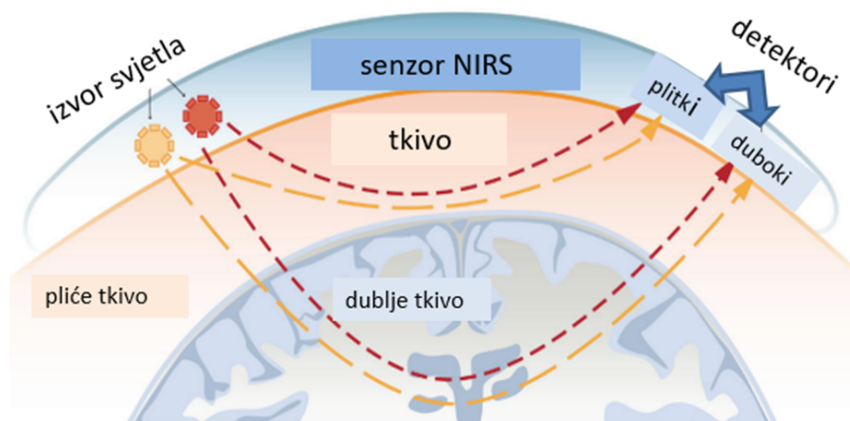


Slika 5. Multimodalni intraoperacijski monitoring.  
(izvor: osobni album autora; Tina Tomić Mahečić)

Ljudsko tijelo nepropusno je za većinu frekvencija vidljive svjetlosti, ali je propusno za infracrveno svjetlo. Apsorpcija svjetlosti molekula povezanih s kisikom, kao što su oksigenirani i deoksigenirani hemoglobin, varira u funkciji valne duljine u blizini infracrvenog spektra. Posljedično tome, ako je razina oksigenacije u tkivu promijenjena, optičke karakteristike tkiva također se mijenjaju (76).

Elektrode NIRS imaju izvor svjetla i fotodetektore koji detektiraju emitirano svjetlo. Princip rada temelji se na difuznoj refleksiji s više udaljenosti. Izvor svjetla emitira svjetlo višestrukih valnih duljina (četiri različite valne duljine) svjetlosti bliskih infracrvenom (NIRS) svjetlu. Detektorski senzor sadrži dva fotodetektora. Dva fotodetektora razlikuju se kao "plitki" i "duboki". "Plitki" detektor bliži je izvoru svjetla te prima signale koji prolaze plićim tkivom (skalp, kosti lubanje i površna tkiva). "Duboki" detektor se nalazi dalje od izvora svjetla te prima signale koji prolaze dublje kroz tkivo (presijeca moždano-tkivnu mikrovaskulaturu, miješani bazen arteriola, kapilara i venula) (77).

Oksigenacija u dubljem tkivu može se izračunati primjenjujući pravilo Beer-Lambertovog zakona (atenuacija / slabljenje svake od četiri emitirane valne duljine svjetla kroz medij kao funkcija udaljenosti te apsorpcijski koeficijent medija).



Slika 6. NIRS senzor  
 prilagođeno iz: \* Beard P. Biomedicinska fotoakustička slika.  
 Interface Focus 2011;1:602–631.

Računalni algoritam oduzima kisik spektroskopski reflektiran iz skalpa, kostiju lubanje i površnih tkiva (Slika 6) te detektor izračunava cerebralnu saturaciju kisikom  $rSO_2$ . Apsolutne vrijednosti mogu značajno varirati među ispitanicima. Ipak, dinamika promjene u saturaciji izmjerenoj NIRS-om kod svakog pojedinog bolesnika može se reproducirati te blisko povezati s promjenama u brzinama protoka (78, 79).

Postavljanje vaskularne stezaljke na karotidu dovodi do smanjenja  $rSO_2$ . NIRS nam može u realnom vremenu pomoći s odgovorom na nekoliko pitanja dok je stezaljka postavljena na karotidi, tj. ima li bolesnik očuvan Willisov krug (je li omogućena dostava kisika u dio mozga s kontralateralne strane), treba li bolesnik zaista pretok, može li tolerirati kirurški zahvat bez pretoka, može li se utjecajem na cerebralnu hemodinamiku izbjeći stavljanje pretoka, radi li postavljeni pretok, je li hemodinamska stabilnost dovoljna kako bi se izbjegla cerebralna ishemija te detektira li se hiperemija s rizikom hemoragijskog moždanog udara nakon otpuštanja vaskularne stezaljke.

Trenutno nema jasnog konsenzusa o jedinstvenoj tehnici monitoriranja bolesnika pa bi izbor trebao biti individualan sa što nižim stupnjem perioperacijskih komplikacija te što nižom stopom lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata što može rezultirati nepotrebnim postavljanjem pretoka (80). Pravovremeno prepoznavanje razdoblja hipoperfuzije i hiperperfuzije te rane intervencije pomoću multimodalnog monitoringa trebale bi smanjiti mogućnost nastanka komplikacija i subkliničkih kognitivnih deficita.

## 1.6 Kognitivne funkcije prije i nakon zahvata TEA ACI

Kognicija je opći pojam koji obuhvaća različite spoznajne funkcije, mehanizme i procese (poput opažanja, mišljenja, pamćenja, zaključivanja, razumijevanja).

Moždana funkcija ovisi o konstantnoj opskrbi mozga kisikom. Redukcija lumena opskrbnih krvnih žila i hipertenzivno remodeliranje krvnih žila uzrokuju neadekvatan protok koji povezujemo s kognitivnom disfunkcijom (81). Postoje čvrsti znanstveni dokazi da je suženje karotidne arterije, čak i kada je asimptomatsko, povezano s progresivnom neurokognitivnom disfunkcijom (82). Suženje ACI-ja povezuje se s poremećajima kognitivnih funkcija, a nastaje kao direktna posljedica embolijskih incidenata ili uslijed kronične hipoperfuzije u opskrbnom području stenotične arterije (83 – 85). Smatra se da su cerebralna hipoperfuzija i ponavljane embolije najznačajniji uzroci (86).

U meta-analizi 13 studija objavljenih između siječnja 2000. i travnja 2021. koje su uspoređivale kognitivnu funkciju prije i nakon zahvata TEA ACI kod bolesnika s asimptomatskom karotidnom stenozom (ACS engl. *asymptomatic carotid stenosis*), šest studija je pokazalo značajno kognitivno pogoršanje ili nikakvu promjenu u kognitivnim performansama nakon TEA-e, a drugih sedam pokazalo je neurokognitivno poboljšanje nakon TEA-e. Unatoč rezultatima analize, autori su sugerirali da je "TEA potencijalni preventivni postupak za sprečavanje kognitivnog oštećenja" (87). Važno je napomenuti da autori nisu uvrstili sve studije iz tog perioda, jer je kod dodatnih osam studija koje su procjenjivale kognitivnu funkciju, prije i nakon TEA-e kod bolesnika s ACS-om u tom razdoblju, u pet studija nađeno kognitivno poboljšanje, jedna studija nije pokazala nikakve značajne promjene, jedna studija je pokazala rano pogoršanje kognitivne funkcije nakon TEA-e, ali kasniji oporavak, a posljednja je pokazala poboljšanje u nekim domenama, ali pogoršanje u drugim (88 – 95).

Rezultati istraživanja o učinku revaskularizacije na kognitivne funkcije još uvijek su kontradiktorni te, unatoč nedostatku standardiziranih kognitivnih testova, čini se da karotidna endarterektomija sprječava ili usporava neurokognitivnu disfunkciju kod bolesnika s teškom bolešću karotidne arterije (82, 96, 97).

Među ostalim čimbenicima, poslijeoperacijski oporavak neurokognitivne funkcije povezan je s poboljšanom cerebralnom hemodinamikom (98).

Osim parametara na koje možemo utjecati intraoperacijski, na kognitivne promjene perioperacijski utječu još i stupanj suženja karotide, ukupno vrijeme postavljene vaskularne

stezaljke, dominacija relevantne (kontralateralne) moždane hemisfere, intraoperacijski broj mikroembolusa koji ulaze u moždanu cirkulaciju te neželjena intraoperacijska hipotermija ( $T < \text{od } 36 \text{ stupnjeva}$ ) (99 – 103). Nekoliko studija naglašava ovisnost operirane dominantne strane, iako se uzima u obzir da je lijeva moždana hemisfera češće dominantna, čak i kod lijevorukih osoba (104).

Jedan od važnijih uzroka nesuglasju je korištenje neadekvatnih testova kognitivnih funkcija, njihova subjektivnost te neadekvatni intervali za testiranje bolesnika (96, 105).

### **1.6.1 Kognitivni testovi**

Osim klinički manifestnih žarišnih neuroloških deficita, subklinički kognitivni deficiti potencijalni su neželjeni ishodi TEA-e. Subklinički kognitivni deficiti nađeni su kod do 25 % bolesnika nakon zahvata TEA ACI (44). Računalno validirani i objektivizirani testovi (dostupni i na hrvatskom jeziku) brzi su alat za probir bolesnika s kognitivnim promjenama u različitim aspektima kognitivnih funkcija.

#### **1.6.1.1 Test MoCA**

Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA engl. *Montreal Cognitive Assessment*) validirani je probirni test općeg kognitivnog statusa ispitanika. Osmišljen je kao brzi instrument za probir bolesnika s blagim poremećajem kognitivnih funkcija, a posebno je osjetljiv u detekciji blagih poremećaja izvršnih funkcija koji se javljaju kod difuznih subkortikalnih vaskularnih kognitivnih poremećaja (106). MoCA obuhvaća različite kognitivne domene: pažnju i koncentraciju, izvršne funkcije, pamćenje, jezik, vizuokonstrukcijske sposobnosti, konceptualno mišljenje, računanje i orijentaciju.

Test je validiran u dvije verzije na hrvatskom jeziku što je važno kako bi se mogao ponoviti bez učinka učenja i pamćenja pitanja. Jednostavan je i brz za primjenu. Ukupni mogući rezultat je 30 bodova. Ispitaniku se može dodijeliti dodatni bod u slučaju manje od 12 godina ukupnog formalnog obrazovanja. Ukupan rezultat od 26 bodova i više od toga smatra se normalnim (107, 108). Bolesnici koji su imali  $\geq 22$  boda uvršteni su u ovo istraživanje. Vrijeme primjene testa MoCA je približno 10 minuta.

### **1.6.1.2 Test MBT**

Ponavljanje mjeseci u godini unazad (MBT – engl. *Months Backward Test*) je jednostavan svestrani alat osjetljiv na značajno kognitivno oštećenje. Izvedba se može procijeniti prema točnosti (sposobnost da se test točno završi bez pogrešaka) (preciznost MB-a) i brzini izvedbe (vrijeme potrebno za dovršetak testa) (trajanje MB-a). Vrijeme završetka kod kognitivno očuvanih subjekata je obično < 20 s, s gornjim granicama oko 60 – 90 s koje se obično navode u studijama (109).

Većina kognitivno očuvanih bolesnika može dovršiti test bez pogreške koje jasno ukazuju na kognitivne disfunkcije. Ponovljeno ispitivanje može se koristiti za prepoznavanje pogoršavanja kognitivne funkcije tijekom vremena.

### **1.6.1.3 TMT A i TMT B**

Test povezivanja TMT (engl. *Trail Making Test*) je neuropsihološki test s primarnom procjenom vizualne pažnje te ima dvije inačice: TMTA i TMT B.

TMT A je prvi zadatak koji od ispitanika zahtijeva da nasumično razbacane brojeve (1 – 25) na listu papira poveže linijom po uzlaznom slijedu najbrže moguće. Prosječno vrijeme za taj test je 29 sekundi, dok se lošim rezultatom smatra vrijeme duže od 78 sekundi.

TMT B je drugi podzadatak koji se sastoji od brojeva (1 – 13) te slova (A – L) s ciljem povezivanja brojeva i slova u uzlaznom slijedu (1 – A – 2 – B – 3 – C ... – 13), također u najkraćem mogućem vremenu. Ovaj test je kompleksniji i u prosjeku zahtijeva 75 sekundi, dok se vrijeme iznad 273 sekunde smatra lošim rezultatom (110).

## **2. HIPOTEZA**

Održavanje optimalnih vitalnih parametara multimodalnim monitoringom moždane perfuzije tijekom prekida protoka kroz ACI tijekom trombendarrektomije povećava vjerojatnost dobrog kognitivnog ishoda i smanjuje poslijeoperacijske komplikacije.



### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1 Opći cilj**

Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi povezanost proširenog intraoperacijskog monitoringa, odnosno optimizacije vitalnih parametara tijekom prekida protoka kroz ACI tijekom trombendarterektomije i kognitivnih ishoda mjerenih baterijom kognitivnih testova.

#### **3.2 Specifični ciljevi**

Specifični ciljevi ovog rada su:

1. povezati sve mjerene perioperacijske varijable s poslijeoperacijskim komplikacijama;
2. usporediti perioperacijski monitoring (NIRS, EEG, TCD), njegovu osjetljivost te korist;
3. procijeniti učinkovitost baterije kognitivnih testova za bolesnike sa suženjem karotide te pravovremenih intervala za njihovo korištenje;
4. usporediti bolesnike sa simptomatskim i asimptomatskim suženjem.

## **4. MATERIJALI I METODE (ISPITANICI – UZORAK)**

### **4.1 Mjesto istraživanja**

Ovo istraživanje je dizajnirano kao prospektivno, randomizirano, kontrolirano kliničko istraživanje. Provedeno je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli u suradnji s Klinikom za neurologiju gdje se vršio dio mjerenja.

### **4.2 Etičko povjerenstvo**

Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb (predsjednik Etičkog povjerenstva prof. M. Kasum) 30. siječnja 2018. dalo je suglasnost (No 02/21 AG) za provođenje ovog kliničkog istraživanja. Protokol za ovo istraživanje je preregistriran ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) kao NCT05739357. Tijekom trajanja istraživanja, nije bilo promjena niti kršenja protokola od trenutka randomizacije bolesnika. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije. Pisani informirani pristanak potpisali su svi bolesnici uključeni u istraživanje te su bili upoznati sa svrhom i protokolom istraživanja.

### **4.3 Ispitanici – uzorak**

Istraživanje je provedeno na konsekutivnim bolesnicima predviđenim za elektivnu unilateralnu kiruršku revaskularizaciju unutarnje karotidne arterije. Trombendarterektomija unutarnje karotidne arterije (TEA ACI) indicira se kod bolesnika sa značajnim suženjem karotidne arterije  $\geq 70 - 99$  % prema kriterijima NASCET-a.

Tijekom anesteziološke prijeoperacijske evaluacije, sljedeći bolesnici zadovoljavali su uključujuće kriterije i randomizirani su u jednu od dvije istraživačke skupine:

1. svi bolesnici s indikacijom za elektivni kirurški zahvat revaskularizacije unutarnje karotidne arterije stariji od 18 godina;
2. bolesnici s klasifikacijom ASA III (*American Society of Anesthesiologists*) i više;
3. asimptomatski bolesnici;
4. bolesnici s tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) u anamnezi;
5. bolesnici s prijeoperacijskom dijagnostičkom angiografijom;
6. bolesnici s inicijalnim kognitivnim testiranjem putem testa MoCA  $\geq 22$  boda;
7. bolesnici koji su potpisali pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Kriteriji za isključivanje bolesnika iz istraživanja bili su:

1. bolesnici s nemogućnošću izvođenja kognitivnih testova (afazija, plegija ili bilo koji od nedostataka koji značajno utječu na sluh ili vid);
2. bolesnici s recentnim moždanim udarom u anamnezi;
3. bolesnici sa slabim transtemporalnim insonacijskim prozorom (nemogućnost adekvatnog perioperacijskog monitoriranja);
4. bolesnici koji su odbili sudjelovanje u istraživanju.

Inicijalno istraživanje planirano je na 80 bolesnika, ali *post hoc* analiza naše testne strategije na 60 bolesnika pokazala je snagu od 0,84 za klinički relevantnu razliku u testu MoCA od 1,0 između skupina i snagu od 0,06 za promjene tijekom vremena (R verzija 4.1.2; <https://www.R-project.org/>, pwr2 1.0, Beč, Austrija).

Naš uzorak sastojao se od 60 bolesnika, 30 u intervencijskoj monitoriranoj skupini i 30 u kontrolnoj skupini (operiranih, sa standardnim monitoringom).

Ispitanici (svih 60) su se neurokognitivno testirali kako bi se procijenili rani i kasni učinci intervencija na kogniciju:

1. prije operacije
2. prvi poslijeoperacijski dan
3. sedmi poslijeoperacijski dan
4. osam tjedana nakon operacije.

Za dokumentiranje kognitivnih promjena u različitim aspektima kognitivnih funkcija koristili smo računalno validirane i objektivizirane testove na hrvatskom jeziku, test MoCA, test povezivanja *Trail Making Tests* (TMT) A i B te test mjeseci unazad (MBT). Testovi su provedeni prema standardiziranom, pisanom protokolu u prethodno spomenutim vremenskim točkama. Sve testove provelo je istraživačko osoblje obučeno za provođenje odgovarajućih neurokognitivnih testova.

Ideks zadržavanja daha (BHI – engl. *Breath Holding Index*) izmjeren je svim bolesnicima pomoću TCD-a:

1. prije operacije
2. prvi poslijeoperacijski dan
3. osam tjedana nakon operacije.

Obostrano je izmjeren bolesnicima od strane neurologa specijalista neurosonologije. Samo bolesnici s adekvatnim transtemporalnim insonacijskim prozorom mogli su biti uključeni u naše istraživanje.

I ispitivač koji je provodio neurokognitivne testove i neurolog koji je izvodio test zadržavanja daha bili su slijepi za raspodjelu ispitanika u skupine u istraživanju.

Perioperacijska mjerenja uključivala su sve demografske podatke bolesnika, dob, spol, godine formalnog obrazovanja, visinu, težinu, indeks tjelesne mase (BMI – engl. *Body Mass Index*), status Američkog društva anesteziologa (status ASA), perioperacijsku temperaturu, sve pridružene bolesti, kroničnu medikamentoznu antihipertenzivnu terapiju koju bolesnik uzima, dominaciju cerebralne hemisfere (ljevak / dešnjak), stupanj suženja unutarnje karotidne arterije s obje strane (prema prijedlogu autora u ispitivanju sjevernoameričke simptomatske karotidne endarterektomije), prisutnost neuroloških simptoma, anatomsku stranu operacije, ukupno vrijeme postavljene karotidne vaskularne stezaljke, potrebu za postavljanjem karotidnog pretoka, mjerenja arterijskog krvnog tlaka za vrijeme postavljene karotidne stezaljke, kumulativnu dozu noradrenalina primijenjenu za vrijeme karotidnog križnog stezanja i sve perioperacijske komplikacije.

Poslijeoperacijski su se bilježile komplikacije: TIA, MU, IM te smrt unutar 30 dana od kirurškog zahvata revaskularizacije ACI-ja. Sve podatke mjerenja prikupljao je i bilježio glavni istraživač.

#### **4.3.1 Randomizacija**

Bolesnicima sa zadovoljavajućim uključujućim kriterijima tijekom prvog anesteziološkog pregleda predloženo je sudjelovanje u istraživanju. Bolesnici koji su sudjelovanje potvrdili potpisom na informiranom pristanku randomizirani su 1:1 u dvije skupine uz računalno generiranu randomizacijsku shemu (Research Randomizer<sup>®</sup>; <https://www.randomizer.org/>, od 1. siječnja 2019.).

Skupina alocirana kao intervencijska skupina je tijekom kirurškog zahvata monitorirana sa NIRS-om (O3<sup>®</sup>; Masimo International, Neuchatel, Švicarska). U toj skupini je održavanje arterijskog tlaka za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi modificirano po vrijednostima NIRS-a.

## 4.4 Anesteziološki i operacijski protokol

Vaskularni kirurški zahvat TEA ACI (trombendarrektomija s *patch* plastikom) u općoj anesteziji koristeći standardne tehnike dobre medicinske prakse obavljao je kirurško-anesteziološki tim u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Tijekom kirurškog zahvata, svi bolesnici uključeni u ovo istraživanje bili su u općoj totalnoj intravenskoj anesteziji (TIVA) po TCI-ju anestezija je bila vođena ciljnom koncentracijom lijeka, prema protokolu.

Anesteziološki postupak bio je isti za obje skupine bolesnika, intervencijsku monitoriranu i kontrolnu skupinu. Propofol i remifentanil su se kontinuirano dostavljali bolesniku perfuzijskom tehnikom. Bolesnici su bili relaksirani rokuronijem u dozi 0,6 mg/kg.

Svi bolesnici su bili intubirani orotrahealnim tubusom te su se ventilirali smjesom kisika i zraka (40/60 %) dostavljaju intermitentnom ventilacijom s pozitivnim tlakom. Ugljični dioksid (CO<sub>2</sub>) na kraju izdaha održavao se u vrijednostima 36 – 40 mmHg za stabilizaciju cerebralnog krvnog protoka. Srčani ritam i arterijski krvni tlak su se kontinuirano monitorirali 5-kanalnim EKG-om (elektrokardiografijom s V-odvodom) i arterijskom kanilom uvedenom prvenstveno u kontralateralnu radijalnu arteriju. Pulsni oksimetar se postavljao na srednji prst kontralateralne ruke za kontinuirano monitoriranje periferne saturacije kisikom metodom pletizmografije.

Tijekom kirurškog zahvata bolesnici su se dodatno monitorirali.

U intervencijskoj monitoriranoj skupini ( $n = 30$ ) korišten je:

1. standardni monitoring
2. EEG
3. NIRS.

U kontrolnoj skupini ( $n = 30$ ) korišten je:

1. standardni monitoring
2. EEG.

Verificirale su se inicijalne bazalne vrijednosti oba monitoringa te njihova intraoperacijska dinamika.

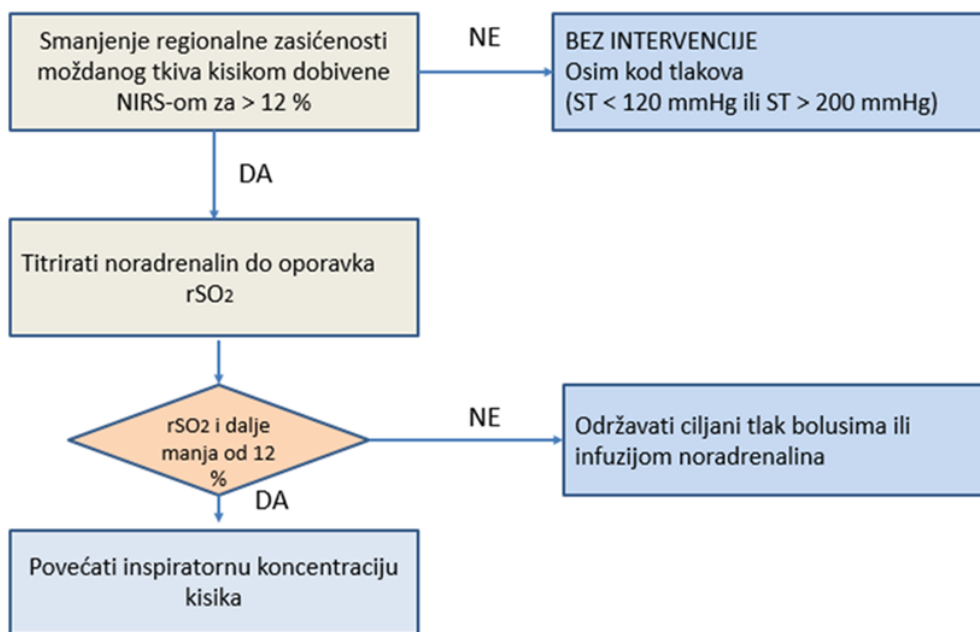
Tijekom kirurškog zahvata, nakon prepariranja i prikaza karotidne bifurkacije, ordinirao se heparin u dozi od 75 i.j./kg intravenski za sistemsku antikoagulaciju, prije postavljanja vaskularne stezaljke na ACI.

- Kod ispitanika raspoređenih u kontrolnu skupinu nije primijenjen NIRS. Kod ovih bolesnika, arterijski krvni tlak za vrijeme postavljene karotidne stezaljke bio je reguliran

prema standardnom protokolu. Ovaj protokol je uključivao titriranje noradrenalina za održavanje sistoličkog arterijskog krvnog tlaka do ciljanih vrijednosti 170 – 180 mmHg.

- Kod ispitanika raspoređenih u intervencijsku skupinu, za vrijeme postavljene vaskularne stezaljke na karotidi, kontinuirano se mjerio pad u regionalnoj cerebralnoj saturaciji kisikom ( $rSO_2$ ) s NIRS-om te su se rano detektirale promjene, korigirali mjereni parametri povećanjem sistoličkog tlaka te povećanjem koncentracije kisika u udahnutoj smjesi plinova (kisik / zrak).

Kod smanjenja regionalne zasićenosti moždanog tkiva kisikom dobivene NIRS-om za  $> 12\%$  u usporedbi s osnovnim vrijednostima (izmjerenim kod budnog bolesnika prije uvođenja u opću anesteziju) titrirao se noradrenalin za povećanje arterijskog krvnog tlaka. Ako povećanje arterijskog krvnog tlaka nije dostatno kompenziralo pad regionalne zasićenosti moždanog tkiva kisikom, anesteziolog bi mogao dodatno povećati inspiratornu frakciju kisika (Slika 7).



Slika 7. Intraoperacijski protokol kod postavljanja stezaljke na karotidnu arteriju u intervencijskoj skupini (ST – sistolički tlak)

Sve anesteziološke postupke obavili su anesteziolozi s iskustvom u vaskularnoj anesteziji i službeno upućeni u provedbu protokola ovog istraživanja.

Anesteziolozi nisu bili slijepi za raspodjelu bolesnika u skupine.

U slučaju neadekvatnog odgovora na intraoperacijske intervencije i daljnjeg smanjenja brzine protoka ispod 80 % od inicijalnih vrijednosti, odnosno pada u rSO<sub>2</sub> za više od 12 %, indiciralo se postavljanje pretoka. Ovisno o kolateralama i protoku, pretok za vrijeme postavljene stezaljke vraća cirkulaciju u ugroženi dio mozga.

Na temelju ovog protokola, karotidni pretok je selektivno postavljen u slučaju neadekvatnog povratnog protoka krvi iz distalne unutarnje karotidne arterije kod svih ispitivanih bolesnika. Odluku o postavljanju karotidnog pretoka donio je kirurg neovisno o raspodjeli studijske skupine. Namjerno smo odlučili ne mijenjati institucionalni protokol za postavljanje pretoka jer je cilj naše studije bio specifično odrediti učinke regulacije arterijskog krvnog tlaka za vrijeme postavljene karotidne stezaljke na poslijeoperacijsku neurokognitivnu funkciju i perioperacijske komplikacije.

Intraoperacijski se bilježilo vrijeme postavljene stezaljke karotide (vrijeme ishemije) i najniža intraoperacijska vrijednost tjelesne temperature bolesnika mjerene sondom postavljenom u orofarinksu. Na kraju postupka, drenaža je postavljena svim ispitivanim bolesnicima.

Po završetku kirurškog zahvata za reverziju neuromuskularnog bloka koristili su se neostigmin 2,5 mg i atropin 1 mg, bolesnici su probuđeni te se procijenio prvi grubi neurološki status. Bolesnik se u pratnji liječnika premjestio na kontinuirano monitoriranje prvih 24 h poslijeoperacijski.

Tromboembolijska profilaksa niskomolekularnim heparinom započeta je 12 – 16 sati nakon završetka operacije. Prvi poslijeoperacijski dan ujutro svi bolesnici stavljeni su na antitrombocitnu terapiju (acetilsalicilna kiselina, 100 mg q 24 h).

Poslijeoperacijski se bolesnicima pratio sistolički tlak, tjelesna temperatura unutar 24 sata od zahvata, napravljeni su ranije navedeni kognitivni testovi te je zabilježena pojava bilo koje od navedenih komplikacija (TIA, MU, IM, smrt unutar 30 dana od kirurškog zahvata).

## 4.5 Statistička analiza

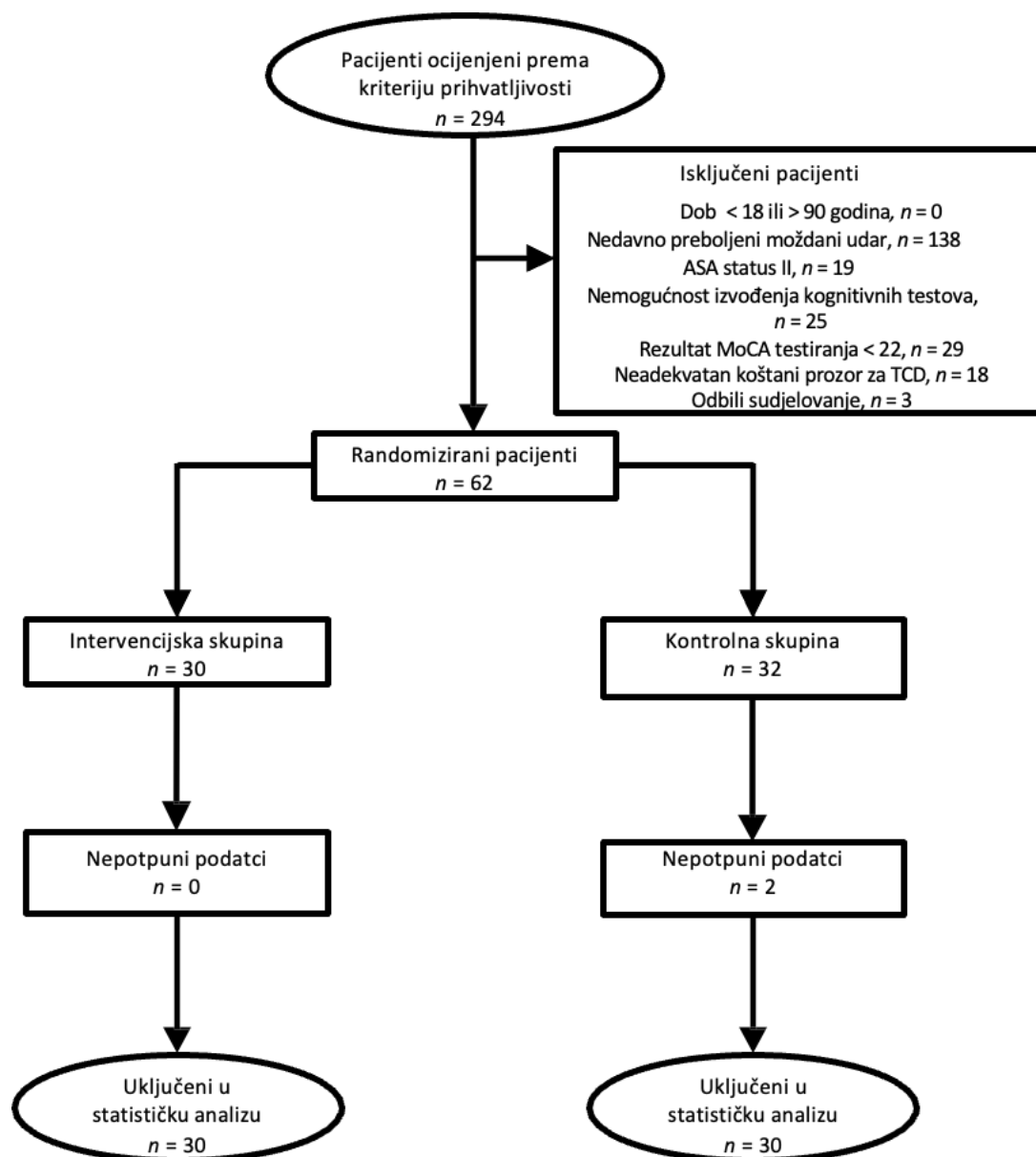
Ovo je ispitivanje osmišljeno da pruži snagu veću od 80 % za otkrivanje razlika između skupina u rezultatima neurokognitivnog testa na dvostranoj razini značajnosti od 5 %, kako je procijenjeno analizom varijance (pod pretpostavkom četiri mjerenja po skupini). Kako bi ispitivanje imalo snagu od 80 %, bilo je potrebno uključiti 30 bolesnika po skupini s veličinom učinka od 0,25, korekcijom ponovljenih mjerenja od 0,5 i korekcijom nesferičnosti od  $e = 1$  (G\*Power 3.1.9.6). Nije provedena prijevremena analiza.

Nakon dvostrukog unosa podataka istraživanja u bazu podataka i kontrole vjerodostojnosti svih unesenih vrijednosti, statističke analize provedene su primjenom načela *intention-to-treat* i korištenjem programskog paketa R (R verzija 4.1.2; <https://www.R-project.org/>, Beč, Austrija). Budući da su svi skupovi podataka za primarne i sekundarne mjere ishoda bili potpuni, nisu korištene statističke metode za nadoknadu vrijednosti koje nedostaju. Pretpostavka o normalnosti svih kontinuiranih podataka testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Deskriptivne statističke metode korištene su za izvješćivanje o demografskim kliničkim podacima te ishodima. Usporedbe primarnih i sekundarnih krajnjih točaka među skupinama provedene su korištenjem neuparenog Studentovog t-testa, Fisherovog egzaktnog testa ili analize varijance za ponovljena mjerenja (Tukeyjev test), prema potrebi. Nisu provedene analize podskupina. Podaci su predstavljeni kao srednje vrijednosti s interkvartilnim rasponima ili apsolutne vrijednosti s postocima, ako nije drugačije naznačeno. Smatra se da p-vrijednosti < 0,05 ukazuju na statističku značajnost.



## 5. REZULTATI

Od 1. siječnja 2019. do 23. veljače 2023. godine, od ukupno 294 operirana bolesnika 62 su uključena u istraživanje. Dva bolesnika u kontrolnoj skupini (standardni monitoring) nisu imala sva poslijeoperacijska mjerenja te je u statističku analizu rezultata uključeno ukupno 60 bolesnika (intervencijska skupina  $n = 30$ ; kontrolna skupina  $n = 30$ ) što je predeterminirana veličina uzorka i posljedica iznimno strogih uključujućih i isključujućih kriterija (Slika 8).



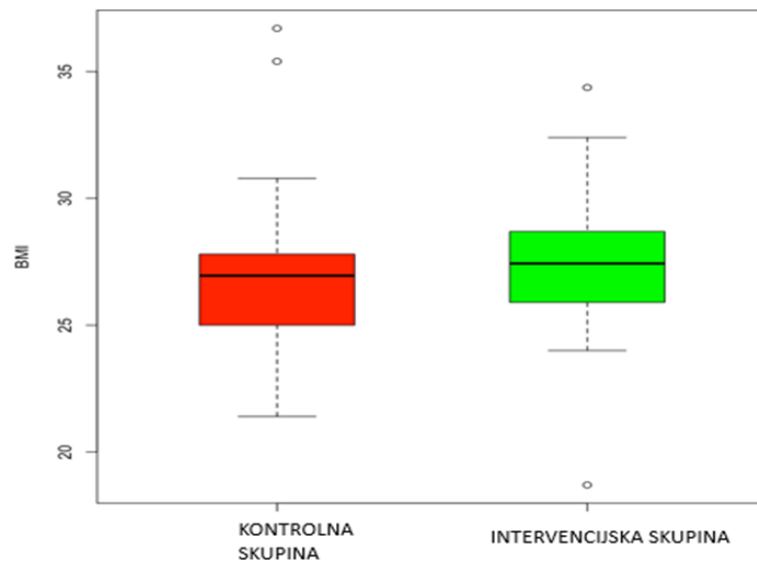
Slika 8. Randomizacija bolesnika.

Tijekom ovog istraživanja niti jedan bolesnik uključen u studiju nije preminuo u razdoblju od osam tjedana nakon kirurškog zahvata. Dvije skupine bolesnika nisu se statistički razlikovale u prijeoperacijskim varijablama (Tablica 1), osim što je u intervencijskoj skupini bilo više bolesnika s prosječno dužom formalnom naobrazbom (godine školovanja) nego u kontrolnoj skupini.

Tablica 1. Perioperacijske karakteristike ispitanika. (\*značajna razlika između intervencijske i kontrolne skupine; podaci su dani kao srednje vrijednosti s interkvartilnim rasponima, ako nije drugačije naznačeno)

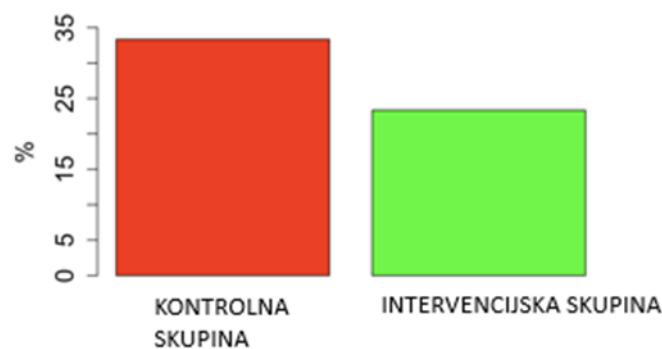
		Intervencijska skupina	Kontrolna skupina	<i>p</i> -vrijednost
<i>n</i>		30	30	
<b>Dob</b>	Godine	70 (63 - 73)	64 (67 - 72)	0,76
<b>Ženski spol</b>	<i>n</i> (%)	5 (17)	9 (30)	0,36
<b>Indeks tjelesne mase</b>	kg/m <sup>2</sup>	27 (26 - 29)	27 (25 - 28)	0,6
<b>Dešnjaci</b>	<i>n</i> (%)	30 (100)	28 (93,3)	0,49
<b>Formalno obrazovanje &gt;12 godina</b>	<i>n</i> (%)	19 (63,3)	9 (30)	0,02*
<b>Komorbiditeti</b>				
<i>Kronična arterijska hipertenzija</i>	<i>n</i> (%)	27 (90)	27 (90)	1
<i>Kongestivno srčano zatajenje</i>	<i>n</i> (%)	8 (26,7)	9 (30)	1
<i>Šećerna bolest</i>	<i>n</i> (%)	7 (23,3)	10 (33,3)	0,57
<i>Kronična bubrežna bolest</i>	<i>n</i> (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	1
<i>Kronično opstruktivna bolest pluća</i>	<i>n</i> (%)	1 (3,3)	1 (3,3)	1
<b>Antihipertenzivi</b>				
<i>ACE-inhibitor/sartan</i>	<i>n</i> (%)	17 (56,7)	23 (76,7)	0,17
<i>Blokator kalcijevih kanala</i>	<i>n</i> (%)	16 (53,3)	15 (50)	1
<i>Centralni antihipertenziv</i>	<i>n</i> (%)	10 (33,3)	7 (23,3)	0,57
<i>Diuretik</i>	<i>n</i> (%)	9 (30)	16 (53,3)	0,12
<i>Beta-blokator</i>	<i>n</i> (%)	9 (30)	14 (46,7)	0,29
<i>Alfa-blokator</i>	<i>n</i> (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	1
<b>ASA status</b>				
	III	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	0,33
	IV	<i>n</i> (%)	30 (100)	29 (96,7)
		<i>n</i> (%)	0 (0)	1 (3,3)
<b>NASCET stupanj suženja</b>				
<i>Operirana strana</i>	%	80 (71 - 90)	85 (80 - 90)	0,35
<i>Kontralateralna strana</i>	%	30 (0 - 50)	45 (3 - 54)	0,32
<b>Simptomatsko suženje</b>	<i>n</i> (%)	11 (37)	16 (53,3)	0,3
<b>Montreal Cognitive Assessment test</b>	bodovi	25 (24 - 27)	25 (24 - 27)	0,82
<b>Trail marking test A</b>	sekunde	50 (37 - 69)	61 (48 - 80)	0,6

Šećerna bolest (DM – lat. *diabetes mellitus*) i debljina (indeks tjelesne mase; BMI – engl. *Body Mass Index*) (BMI veći od 25) smatraju se neovisnim rizičnim faktorima za neurokognitivnu disfunkciju nakon karotidne endarterektomije. Kod naših ispitanika nije bilo razlike u distribuciji indeksa tjelesne mase između dvije skupine ispitanika (Slika 9).



Slika 9. Usporedba BMI-ja između dvije skupine bolesnika.

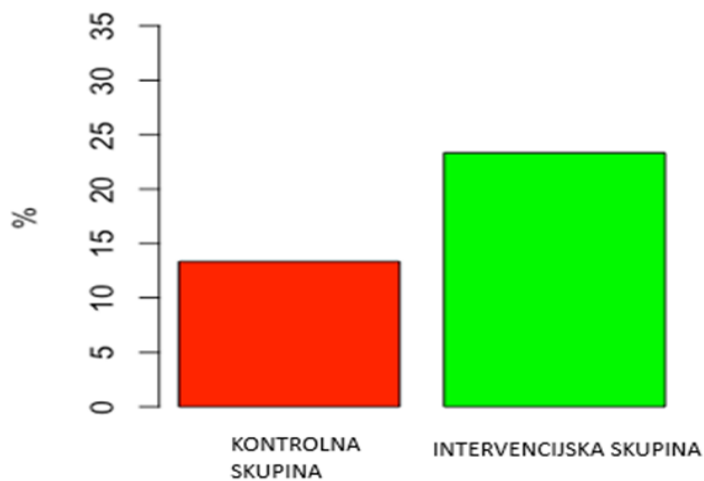
Također, incidencija DM-a bila je približno jednaka u obje skupine (Slika 10) te možemo zaključiti da ni debljina ni šećerna bolest u našem istraživanju nisu bili dodatne vanjske varijable čija bi prisutnost utjecala na kogniciju i kognitivne testove.



Slika 10. Usporedba učestalosti šećerne bolesti za obje skupine.

## Pretoci

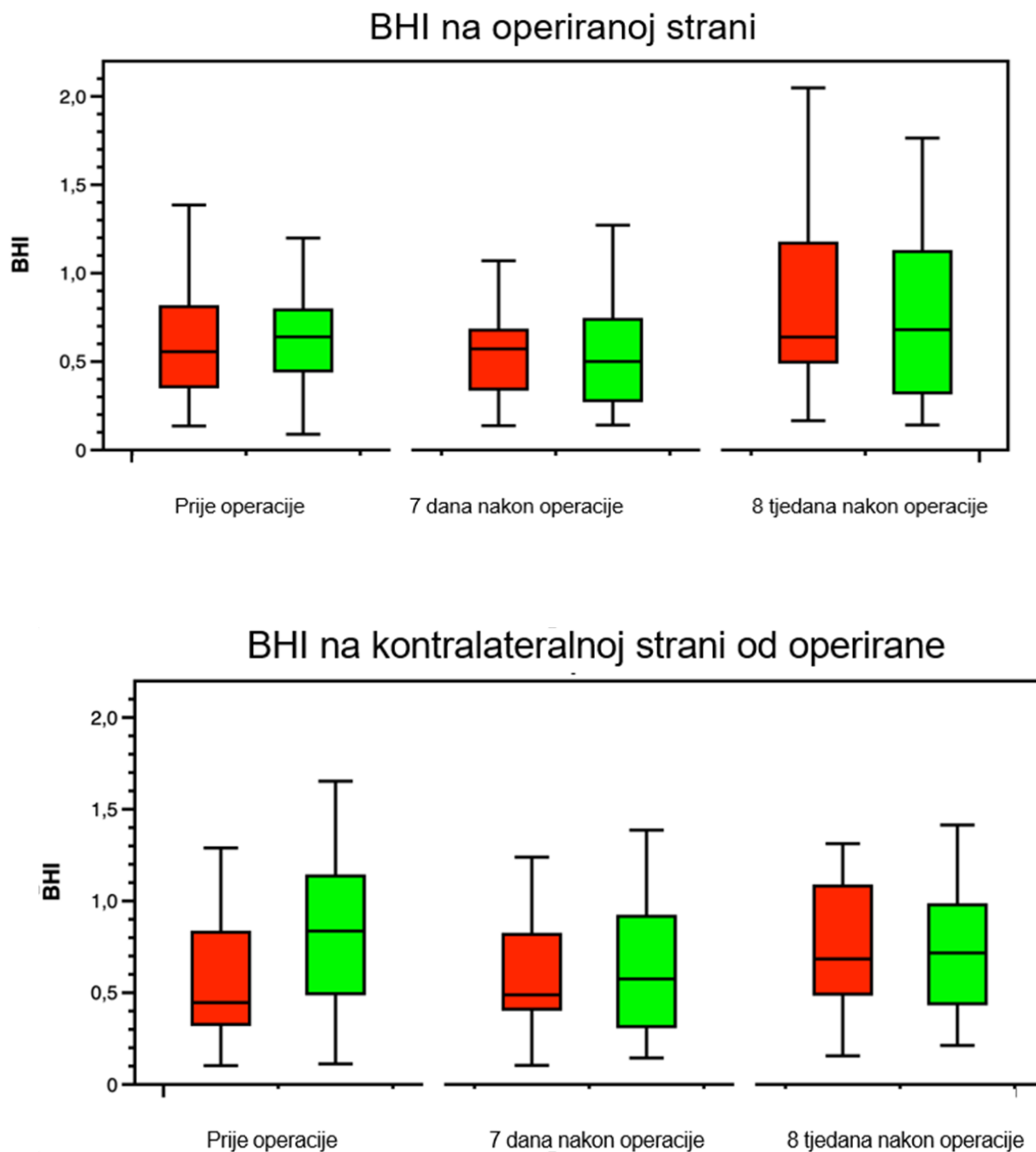
Postotak postavljenih pretoka (Slika 11) nije se statistički značajno razlikovao između intervencijske i kontrolne skupine (7/30 (23,3 %) vs. 4/30 (13,3 %);  $p = 0,51$ ), također, vrijeme trajanja postavljene stezaljke nije statistički značajno različito između skupina (37 (32 – 44) vs. 37 (27 – 44) min,  $p = 0,98$ ).



Slika 11. Usporedba relativne količine pretoka postavljenih u obje skupine.

## BHI

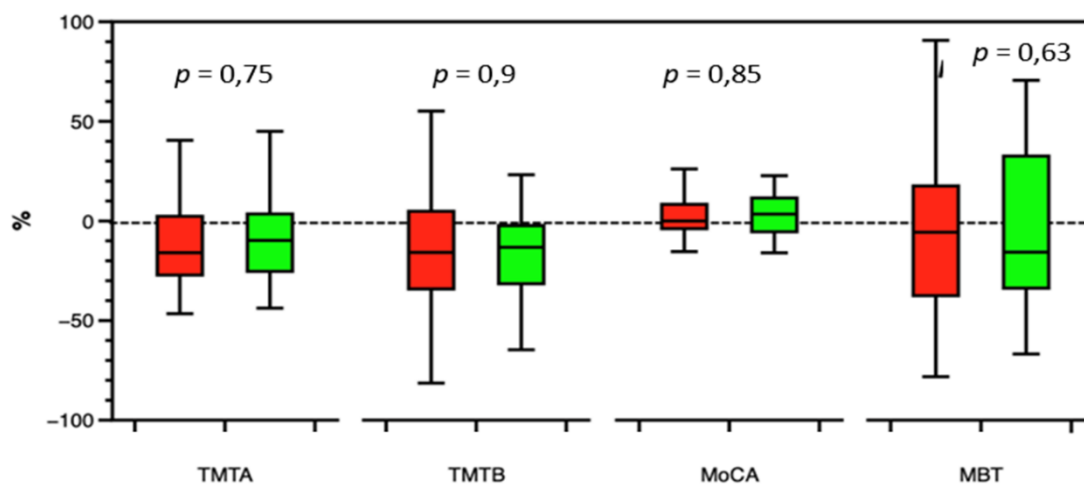
BHI na operiranoj strani, kao i na kontralateralnoj strani (Slika 12), nije se statistički značajno razlikovao među skupinama ni u jednom od tri vremenska intervala.



Slika 12. BHI na operiranoj strani ( $p = 0,39$ ) i na kontralateralnoj strani ( $p = 0,42$ ) u tri vremenska intervala; crveno – kontrolna skupina; zeleno – intervencijska skupina.

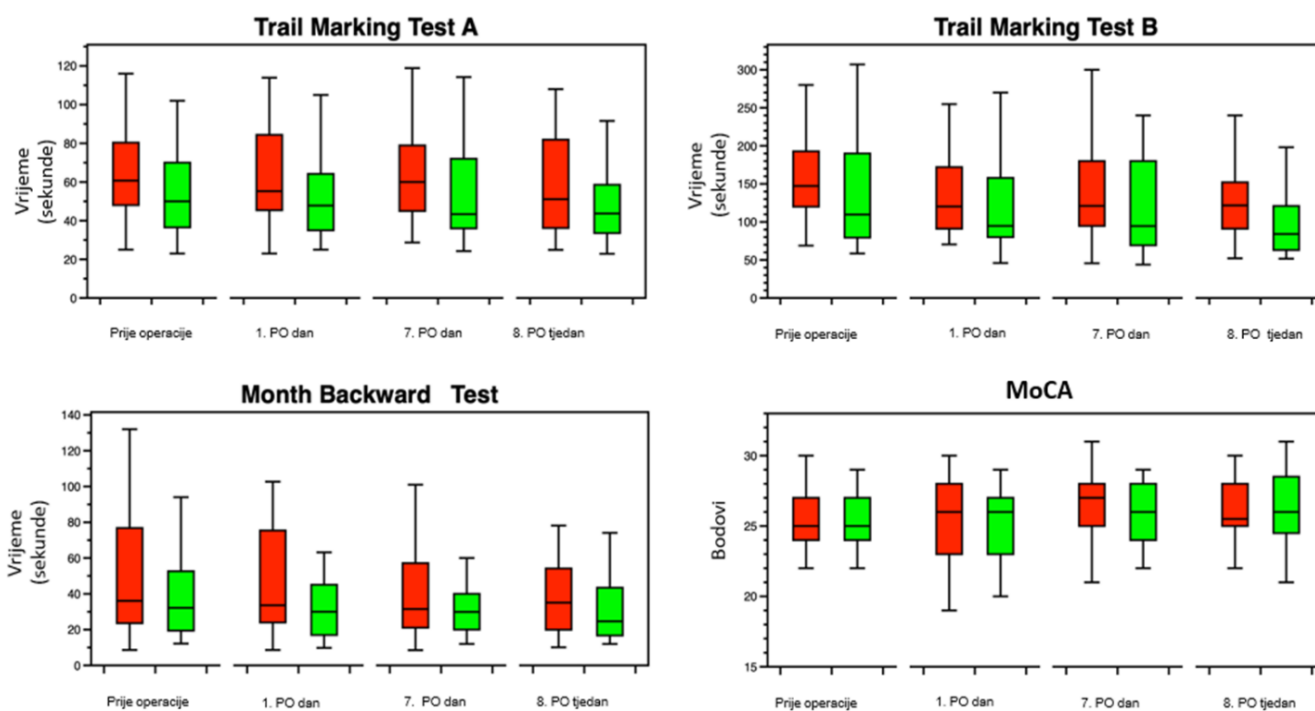
## Neurokognitivne funkcije

Niti relativne promjene ni apsolutne promjene u rezultatima TMT A (-4 (-14-2) vs. -10 (-14-1) s;  $p = 0,75$ ), TMT B (-12 (-51-2) vs. -25 (-60-8) s;  $p = 0,9$ ), MBT (-5 (-12-7) vs. -2 (-17-5) s;  $p = 0,85$ ) ni testa MoCA (1 (-2-3) vs. 0 (-1-2) bodova;  $p = 0,63$ ) nisu izmjerene u vremenskim intervalima prije kirurške intervencije i osam tjedana nakon zahvata između intervencijske i kontrolne skupine (Slika 13).



Slika 13. Relativna razlika u kognitivnim testovima nakon osam tjedana u usporedbi s prijeoperacijskim mjerenjima; crveno – kontrolna skupina; zeleno – intervencijska skupina

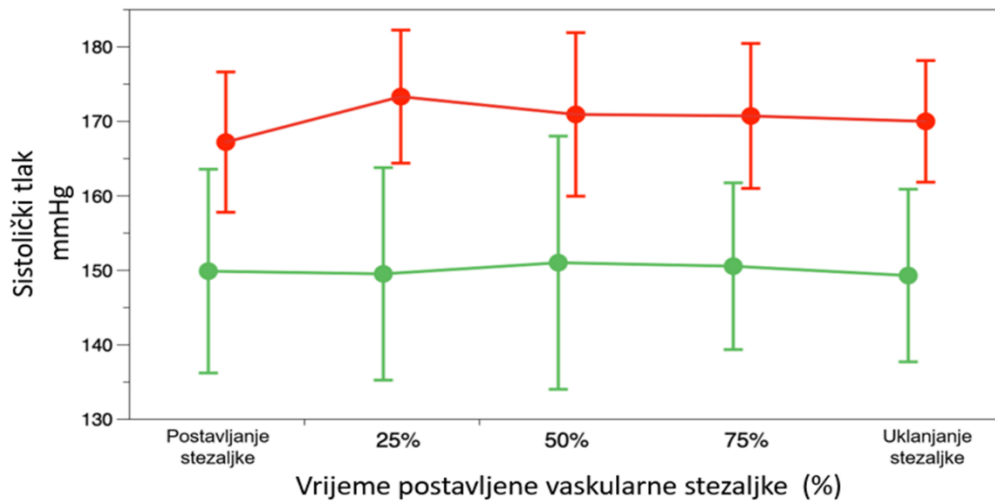
Poslijeoperacijske neurokognitivne funkcije nisu se statistički značajno razlikovale između studijskih skupina, osim u boljim rezultatima MBT-a u intervencijskoj skupini (Slika 14).



Slika 14. Rezultati kognitivnih testova u obje studijske skupine; crveno – kontrolna skupina; zeleno – intervencijska skupina; TMT A ( $p = 0,3$ ); TMT B ( $p = 0,09$ ); MBT ( $p = 0,02^*$ ); MoCA ( $p = 0,68$ ) ( $*p < 0,05$ ). (PO – *poslijeoperacijski*)

### Perioperacijske komplikacije

Sistolički arterijski tlak i kumulativna doza noradrenalina (89 (54–122) vs. 147 (116–242)  $\mu\text{g}$ ,  $p < 0,001$ ) za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi su bili statistički značajno niži u intervencijskoj nego u kontrolnoj skupini.



Slika 15. Sistolički arterijski tlak za vrijeme postavljene vaskularne stezaljke kod obje studijske skupine (crveno – kontrolna skupina; zeleno – intervencijska skupina) ( $p < 0,001^*$  za dvosmjerno ponovljeno mjerenje ANOVA) ( $*p < 0,05$ ); zbog pojedinačnih razlika u vremenu postavljene vaskularne stezaljke, vrijeme je iskazano kao postotak.

Kod svih bolesnika u intervencijskoj (dodatno monitoriranoj) skupini, titriranje noradrenalina bez drugih intervencija bilo je dovoljno da bi se oporavila regionalna tkivna moždana oksigenacija. Također je važno napomenuti da nije bilo kršenja intraoperacijskog protokola u intervencijskoj skupini.



Tablica 2. Perioperacijske komplikacije u intervencijskoj i kontrolnoj skupini

Intervencijska skupina <i>n</i> = 30				Kontrolna skupina <i>n</i> = 30			
Vrsta komplikacije	<i>n</i> (%)	Poslijeoperacijski dan	Zbrinjavanje	Vrsta komplikacije	<i>n</i> (%)	Poslijeoperacijski dan	Zbrinjavanje
Arterijska hipertenzija*	1 (3,3 %)			Ponovno krvarenje	3 (10 %)		
	<i>Pacijent 1</i>	2	antihipertenzivna terapija	<i>Pacijent 1</i>		1	kirurška revizija
				<i>Pacijent 2</i>		1	kirurška revizija
				<i>Pacijent 3</i>		1	kirurška revizija
				Arterijska hipertenzija*	3 (10 %)		
				<i>Pacijent 1</i>		2	anihipertenzivna terapija
				<i>Pacijent 2</i>		3	anihipertenzivna terapija
				<i>Pacijent 3</i>		2	anihipertenzivna terapija
				Nestabilna angina pectoris	1 (3,3 %)		
				<i>Pacijent 1</i>		2	anti-ishemijska, anihipertenzivna terapija
				Novonastali neurološki deficit	1 (3,3 %)		
				<i>Pacijent 1</i>		0	simptomatsko liječenje po protokolu za moždani udar

Ukupan postotak perioperacijskih komplikacija bio je niži u intervencijskoj skupini (Tablica 2) u usporedbi s kontrolnom skupinom (1/30 (3,3 %) vs. 8/30 (26,7 %);  $p = 0,03$ ).

## 6. RASPRAVA

### 6.1 Osvrt na rezultate provedenog istraživanja

U ovom prospektivnom, randomiziranom i kontroliranom istraživanju, rezultati neurokognitivnih testova mjerenih našom baterijom testova (MoCA, TMT A, TMT B, MBT) prije operacije i u tri vremenske točke nakon kirurškog zahvata tijekom osam tjedana nakon elektivne TEA-e nisu se razlikovali između dvije skupine bolesnika, intervencijske skupine monitorirane NIRS-om uz individualnu kontrolu sistoličkog arterijskog krvnog tlaka za vrijeme postavljene vaskularne stezaljke na karotidi i kontrolne skupine bolesnika sa standardnom skrbi i ciljanim vrijednostima sistoličkog arterijskog krvnog tlaka u rasponu 170 – 180 mmHg.

Naše je istraživanje imalo 84 % snage testa za otkrivanje značajnosti učinka intervencije istraživanja na poslijeoperacijsku neurokognitivnu funkciju mjerenu korištenjem testa MoCA, čak i ako se samo jedna točka razlike u testu MoCA smatrala klinički relevantnom i snagom 0,06 za promjene tijekom vremena (Statistica R version 4.1.2; <https://www.R-project.org/>, pwr2 1.0, Beč, Austrija).

Iako naš primarni ishod nije dokazan odabranom baterijom kognitivnih testova te odabranim intervalima za kognitivna testiranja, učestalost perioperacijskih komplikacija bila je niža u intervencijskoj skupini, kao i potreba za noradrenalinom. Uzimajući naše rezultate u obzir, možemo pretpostaviti kako individualno održavanje arterijskog krvnog tlaka vođeno NIRS-om za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi, kod ispitivanih bolesnika koji su bili podvrgnuti općoj anesteziji, vrlo vjerojatno nije ni povoljno ni negativno utjecalo na neurokognitivnu funkciju unutar osam tjedana nakon TEA-e. Iako ovo otkriće odbacuje našu izvornu hipotezu, činjenica da su bolesnici raspoređeni u intervencijsku skupinu imali manje perioperacijskih komplikacija sugerira da bi se intervencija, odnosno dodatni intraoperacijski monitoring u istraživanju ipak mogao pokazati korisnim. Budući da je stopa perioperacijskih komplikacija bila samo sekundarni cilj, naše ispitivanje nije moglo adekvatno procijeniti ovaj ishod.

Ipak, činjenica da su ispitivani bolesnici liječeni u skladu s protokolom vođenim NIRS-om imali niže arterijske krvne tlakove i bili izloženi nižim dozama lijeka s relevantnim potencijalnim nuspojavama fiziološki je opravdana i mogla bi objasniti nižu stopu perioperacijskih komplikacija uočenih u intervencijskoj skupini (111, 112). Do danas nema dovoljno kritičkih studija koje ispituju utjecaj intraoperacijskog arterijskog tlaka na hipoperfuzijske odnosno

hiperperfuzijske komplikacije. Samo je jedna studija procijenila povezanost arterijskog krvnog tlaka za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi i poslijeoperacijske kognitivne funkcije kod bolesnika s TEA-om (113). Međutim, taj rad je nedavno kritiziran te je postavljena sumnja na valjanost i vjerodostojnost navedenih rezultata (114).

Ovo je istraživanje imalo nekoliko prednosti. Odabirom randomiziranog kontroliranog dizajna istraživanja korištena je odgovarajuća metodologija za procjenu učinaka intervencije istraživanja. Tijekom samog istraživanja nije bilo zabilježeno nikakvo kršenje protokola u intervencijskoj skupini. Postignuti rezultat ima jasan biološki učinak na koji ukazuju značajno različiti arterijski krvni tlakovi tijekom postupka postavljanja vaskularne stezaljke na karotidu te ukupno primijenjene doze noradrenalina između dviju skupina.

Iako u literaturi postoje i drugi alati za neuromonitoring, korišteni za otkrivanje cerebralne hipoperfuzije tijekom TEA-e u našem istraživanju koristili smo protokol vođen NIRS-om (73, 115, 116). NIRS je validirana i široko dostupna tehnika neuromonitoringa, neinvazivna, kontinuirana, jednostavna za korištenje te se može interpretirati bez posebne obuke u neurofiziologiji (34, 73, 117 – 120). Moritz i suradnici su u svom istraživanju na 48 bolesnika podvrgnutih TEA ACI u regionalnoj anesteziji usporedili transkranijску doplersku sonografiju (TCD), spektroskopiju blizu infracrvenog spektra (NIRS) te somatosenzorne evocirane potencijale (SEP). TCD i NIRS mjerenja su imala sličnu preciznost u otkrivanju cerebralne ishemije tijekom zahvata, međutim TCD je imao visoku stopu tehničkih poteškoća (21%), te se korištenje TCD-a intraoperativno pokazalo najmanje praktičnim (73).

NIRS kombiniran i sa drugim tehnikama poput difuzne korelacijske spektroskopije korisna je tehnika praćenja procjene moždanih hemodinamskih promjena u stvarnom vremenu i omogućuje individualizirane strategije za poboljšanje cerebralne perfuzije tijekom TEA ACI (117). Vrijednosti NIRS-a se takođe mogu koristiti kao indikacija za postavljanje intraluminalnog pretoka (120). U istraživanju Yücela i suradnika izmjerene NIRS vrijednosti su pokazale kako postoji korelacija između hemodinamskih promjena i cerebralne oksigenacije (34). Istraživači su naglasili kako je taj učinak posebno izražen kod intubiranog i anesteziranog bolesnika, što ukazuje na važnost pažljivog praćenja bolesnika s karotidnom bolešću tijekom bilo koje operacije koja zahtijeva opću anesteziju.

Cerebralna oksimetrija s bliskom infracrvenom spektroskopijom (NIRS) omogućuje kontinuirano praćenje promjena u cerebralnoj oksigenaciji (rSO<sub>2</sub>) postavljanjem ljepljivih senzora na čelo pacijenata. Na rezultate očitavanja mogu utjecati položaj glave, MAP, saturacija krvi kisikom, koncentracija hemoglobina u krvi bolesnika, također signal može biti kontaminiran protokom krvi u ekstrakranijalnim tkivima te djelovanjem ambijentalnog svjetla, a na promjene u rSO<sub>2</sub> može utjecati i preraspodjela moždanog krvotoka tijekom anestezije (121). Upotrebom obostranog (dvostrukog) detektora s fokusom na same promjene u oksigenaciji za vrijeme postavljene vaskularne stezaljke ovaj se rizik smanjuje.

Sustavnim pregledom literature i meta-analizom Khana zaključeno je da NIRS ima nisku osjetljivost, ali visoku specifičnost za prepoznavanje intraoperacijske ishemijske u usporedbi s monitoriranjem bolesnika koji su budni tijekom kirurške revaskularizacije karotidne arterije (122).

Također, ne postoji dobro definirana biološka nula jer studije na umrlima daju prosječnu rSO<sub>2</sub> vrijednost od 51 %, u usporedbi s prosječnom vrijednošću od 68 % kod standardnih ispitanika.

NIRS-om evidentirano relativno smanjenje rSO<sub>2</sub> ipak može poslužiti kao upozorenje za cerebralnu hipoperfuziju povezanu sa stezaljkom postavljenom na karotidi. Stopa lažno pozitivnih rezultata od 8,9 % potencijalno je kliničko ograničenje upotrebe rSO<sub>2</sub> za predviđanje poslijeoperacijskih neuroloških poremećaja (75).

Vrijednosti smanjenja rSO<sub>2</sub> variraju u različitim kliničkim scenarijima. Postotak promjene za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi mjeren NIRS-om bio je relativno nizak u studiji Yücela, dok su se vrijednosti od 12 % smanjenja u rSO<sub>2</sub> koje smo odabrali kao indikaciju za intervenciju pokazale kao senzitivnije i specifičnije te prediktivnije nego smanjenja od 20 % (34, 123). Učinci intraoperacijskog monitoringa putem NIRS-a i NIRS-om vođenog arterijskog krvnog tlaka na poslijeoperacijsku kognitivnu funkciju procijenjeni su u drugim kirurškim granama. Većina tih istraživanja uključivala je kardiokirurške bolesnike. Pregledni članak o kardiokirurškim bolesnicima sažeo je kako postoji velika vjerojatnost da je intraoperacijsko smanjenje regionalne cerebralne saturacije kisikom, otkriveno korištenjem NIRS-a, bilo povezano i s poslijeoperacijskim delirijem i s poslijeoperacijskim smanjenjem kognitivnih funkcija nakon operacije srca (124).

Preliminarni podaci analizirani kod bolesnika koji su bili podvrgnuti operaciji kralježnice, kao i bolesnika tijekom operacije ramena u specifičnom polusjedećem položaju, na sličan su način

sugerirali da korištenje algoritma temeljenog na NIRS-u može pomoći u smanjenju poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja (78, 125, 126).

Poslijeoperacijsko neurokognitivno funkcioniranje i stopa perioperacijskih komplikacija bili su ishodi ovog istraživanja. Osim prevencije moždanog udara, poboljšanje kognitivnih funkcija valjana je indikacija za kiruršku revaskularizaciju bolesnika s teškom stenozom ACI-ja (87).

Neurokognitivna funkcija procijenjena je korištenjem naše baterije kognitivnih testova, validiranih alata za procjenu (106, 127).

Poslijeoperacijske neurokognitivne funkcije nisu se statistički značajno razlikovale između obje studijske skupine, osim u boljim rezultatima MBT-a u intervencijskoj skupini, što može biti rani znak oporavljanja kognitivnih funkcija nakon zahvata (109). Međutim, povoljni učinci zahvata TEA ACI na kogniciju u studijama na asimptomatskim bolesnicima manifestiraju se kasnije nego u našem istraživanju, odnosno unutar 3 – 12 mjeseci od zahvata (128).

Nakon rekonstrukcije protoka i kirurškog zahvata i dalje su moguće embolijske komplikacije, ali značajno je manja mogućnost za katastrofične MU-e (129).

U studiji TCD koja je uključivala simptomatske i asimptomatske bolesnike podvrgnute TEA-i, nakon operacije došlo je do povećanja brzine protoka i poboljšanja svih varijabli TCD-a u obje skupine, kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika, što mi nismo uspjeli dokazati (130).

BHI služi kao vrijedan alat za perioperacijsku procjenu rizika i intraoperacijsko praćenje te je pomoć kliničarima da prilagode intervencije individualnoj fiziologiji bolesnika.

BHI tijekom perioperacijskog razdoblja u našem istraživanju nije se razlikovao između skupina. Na operiranoj strani, kao i na kontralateralnoj strani nije bilo statistički značajne razlike među skupinama ni u jednom od tri vremenska intervala, što sugerira da se individualiziranim pristupom regulacije arterijskog krvnog tlaka za vrijeme postavljene stezaljke na karotidi ne utječe na cerebrovaskularnu rezervu u ovoj studijskoj populaciji (131, 132). Ipak autori se slažu kako procjena vazomotorne reaktivnosti transkranijском doplerskom sonografijom korelira s promjenama cerebralnog protoka krvi te se u kooperativnih bolesnika manevar zadržavanja daha kao vazodilatacijski podražaj čini klinički korisnim za prvu procjenu cerebralne vazomotorne reaktivnosti (131). U populaciji COVID-19 bolesnika tako se BHI pokazao korisnim parametrom za procjenu cerebralne vazoreaktivnosti kako su bolesnici nakon infekcije imali niže izmjerene parametre brzine kroz MCA i niži BHI i do 300 dana nakon COVID-19, još

uvijek su imali oslabljenu cerebralnu vazoreaktivnost mjerenu TCD-om i znakove kronične endotelne disfunkcije (133).

### **Nedostaci provedenog istraživanja**

S druge strane, prilikom tumačenja rezultata našeg istraživanja potrebno je uzeti u obzir određene nedostatke. Prvo, primijenjeni su strogi kriteriji uključivanja i isključivanja kako bi se identificirala što homogenija istraživana populacija kod koje se neurokognitivna funkcija može procijeniti prema utvrđenim standardima. Međutim, to je rezultiralo isključivanjem gotovo 80 % bolesnika pregledanih za sudjelovanje u istraživanju, čime se svakako otežava ekstrapolacija rezultata našeg istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Drugo, ova studija je provedena u jednom centru, što implicira da se standardna kirurška praksa (npr. kirurška tehnika, vrijeme postavljene vaskularne stezaljke na karotidi, indikacija za postavljanje pretoka) i regulacija arterijskog krvnog tlaka intraoperacijski u kontrolnoj skupini mogu razlikovati od onih u drugim ustanovama. Na primjer, ne može se isključiti da bi drugačiji protokol regulacije arterijskog krvnog tlaka tijekom stezaljke na karotidi u kontrolnoj skupini (npr. relativno povećanje prijeoperacijskog srednjeg arterijskog krvnog tlaka > 20 %) rezultirao nižom stopom perioperacijskih komplikacija.

Treće, iz očitih razloga, naša studija nije mogla biti dvostruko slijepa. Iako su istraživači koji su provodili neurokognitivne testove bili slijepi za raspodjelu u skupine, ne možemo isključiti da su učinak ili pristranost istraživača utjecali na perioperacijsku skrb bolesnika randomiziranih u intervencijsku skupinu.

Četvrto, vremenska točka od osam tjedana nakon operacije odabrana je u skladu s drugim studijama uz pretpostavku da su bolesnici imali dovoljno vremena za neurokognitivni oporavak od operacije (134, 135). Međutim, ne možemo isključiti da je ispitivanje neurokognitivnih funkcija u kasnijem vremenskom intervalu nakon TEA-e moglo promijeniti naše rezultate (86).

## 6.2 Predviđanje daljnjih istraživanja

Ovo se istraživanje nadovezuje na dosad objavljene studije o kirurškoj revaskularizaciji ACI-ja (1 – 3, 6, 9, 19 – 36, 39 – 53, 59 – 64, 70, 80 – 84, 86 – 102, 118 – 124, 129, 133 – 134).

Upotreba intraoperacijskog monitoringa u eri personalizirane medicine je važna, ali se značajno razlikuje između institucija ovisno o lokalnoj tradiciji, operacijskom timu, preferencijama operatera, tehničkim resursima, ekonomičnosti i činjenici da niti jedna metoda nije superiornija od ostalih u svim aspektima. Značajnost rezultata našeg istraživanja, poput činjenice da su bolesnici raspoređeni u intervencijsku skupinu imali manje perioperacijskih komplikacija, sugerira da bi se intervencija, odnosno dodatni intraoperacijski monitoring u prevenciji perioperacijskih komplikacija ipak mogao pokazati korisnim.

Do danas nema dovoljno kritičkih studija koje ispituju utjecaj intraoperacijskog arterijskog tlaka na hipoperfuzijske, odnosno hiperperfuzijske komplikacije.

Naši rezultati ukazuju na značajnu korist individualizirane kontrole tlaka intraoperacijski.

Navedeno bi trebalo potvrditi na većoj kohorti bolesnika, poglavito starijih s multiplim komorbiditetima kod kojih su male rezerve te se vrlo lako kardiopulmonalno dekompenziraju, a iz naših mjerenja vidljivo je da svi bolesnici niti ne trebaju jako visoke tlakove za vrijeme postavljene vaskularne stezaljke. Buduća bi istraživanja trebala dodatno smanjiti perioperacijski rizik te verificirati kojim se alatima može dokazati korist zahvata TEA ACI, kako na kogniciju tako i na perioperacijske komplikacije.

## 7. ZAKLJUČAK

Rezultati provedenog istraživanja ne potvrđuju osnovnu hipotezu o utjecaju multimodalnog monitoringa na kognitivne ishode. Prema analizi dobivenih podataka nema statistički značajne razlike u poslijeoperacijskim kognitivnim testovima kod bolesnika sa značajnim suženjem unutarnje karotidne arterije podvrgnutim kirurškom zahvatu revaskularizacije u općoj anesteziji između skupine koja je imala standardni monitoring i skupine koja je monitorirana NIRS-om.

Iako osnovna hipoteza i opći cilj nisu potvrđeni, provedenim istraživanjem zaključeno je sljedeće:

- 1 Skupina monitorirana NIRS-om, zbog monitoringom vođene individualne kontrole intraoperacijskog tlaka, bila je intraoperacijski izložena ukupno manjoj koncentraciji vazopresora te je ukupan postotak poslijeoperacijskih komplikacija u toj skupini niži. Taj je rezultat u skladu s našom osnovnom pretpostavkom.
- 2 Bolesnici sa značajnim suženjem karotidne arterije zbog prirode svoje bolesti, ali i pridruženih bolesti, visokog su rizika za razvoj perioperacijskih komplikacija. Individualnim pristupom i upotrebom proširenog intraoperacijskog monitoringa kod ove skupine bolesnika, perioperacijske komplikacije se mogu značajno reducirati.
- 3 Nije pronađena statistički značajna razlika u kognitivnim ishodima između obe skupine bolesnika s odabranom baterijom kognitivnih testova, u odabranim vremenskim intervalima.
- 4 Nije pronađena statistički značajna razlika u kognitivnim ishodima između bolesnika sa simptomatskim i asimptomatskim suženjem karotidne arterije.



## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Postoje čvrsti znanstveni dokazi da je suženje karotidne arterije, čak i asimptomatsko, povezano s progresivnom neurokognitivnom disfunkcijom. Postoji sumnja da su moždana hipoperfuzija i ponavljani embolijski incidenti glavni uzroci. Unatoč nedostatku standardiziranih kognitivnih testova, karotidna trombendarrektomija (TEA) sprječava ili usporava neurokognitivnu disfunkciju kod bolesnika sa suženjem karotidne arterije.

Studije pokazuju da povećanje arterijskog krvnog tlaka za vrijeme postavljene karotidne stezaljke može poboljšati moždanu oksigenaciju i spriječiti ili poništiti perioperacijske neurološke deficite.

Unatoč gore navedenoj povezanosti moždane hemodinamike i poslijeoperacijske neurokognitivne funkcije, trenutačno nema valjanih podataka o utjecaju intraoperacijske kontrole krvnog tlaka na poslijeoperacijsku neurokognitivnu funkciju kod bolesnika koji su podvrgnuti zahvatu TEA ACI.

Bliska infracrvena spektroskopija (NIRS) uvedena je kao neuromonitoring tijekom operacije karotidne arterije za praćenje moždane oksigenacije, otkrivanja moždane hipoperfuzije i kao indikacija za postavljanje pretoka kod selektivnih bolesnika. Utvrđeno je da su arterijski krvni tlak i regionalna oksigenacija moždanog tkiva mjereni pomoću NIRS-a za vrijeme postavljene karotidne stezaljke usko povezani kod pacijenata koji su podvrgnuti zahvatu TEA ACI.

U ovoj smo studiji željeli procijeniti kako arterijski krvni tlak vođen NIRS-om za vrijeme postavljene karotidne stezaljke utječe na poslijeoperacijsku neurokognitivnu funkciju, stopu perioperacijskih komplikacija i moždanu autoregulacijsku sposobnost kod pacijenata koji su podvrgnuti TEA-i.

Ključne riječi: karotidna trombendarrektomija, bliska infracrvena spektroskopija, indeks zadržavanja daha, cerebralni protok krvi

## **9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLISKOM JEZIKU / SHORT SUMMARY AND TITLE OF THE DOCTORAL THESIS IN ENGLISH LANGUAGE**

### **Title of doctoral thesis: Perioperative complications and cognitive outcome in carotid thrombendarterectomy with multimodal monitoring cerebral perfusion optimization**

Author: Tina Tomić Mahečić, 2024.

There is firm scientific evidence that carotid stenosis, even asymptomatic, is associated with progressive neurocognitive decline. Cerebral hypoperfusion and repeated embolisms are suspected as the main causes. Despite a lack of standardized cognitive tests, carotid endarterectomy (CEA) seems to reverse or slow neurocognitive dysfunction in patients with severe carotid artery disease.

Studies show that increasing arterial blood pressure during carotid cross-clamping can improve cerebral oxygenation and prevent or reverse perioperative neurological deficits. Despite the above mentioned association of cerebral hemodynamics and postoperative neurocognitive function, there are currently no valid data regarding the impact of intraoperative blood pressure management on postoperative neurocognitive function in patients undergoing CEA.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) has been introduced as a neuromonitoring tool during carotid artery surgery to track cerebral oxygenation, detect cerebral hypoperfusion, and guide selective shunting. Arterial blood pressure and regional brain tissue oxygenation, as measured using NIRS, were found to be closely correlated during carotid cross-clamping in patients undergoing CEA.

In this study, we aimed to evaluate whether NIRS-guided arterial blood pressure management during carotid cross-clamping impacts postoperative neurocognitive function, the rate of perioperative complications, and cerebral autoregulatory capacity in patients undergoing CEA.

Key words: thrombendarterectomia arteriae carotis internae (TEA ACI), Near Infrared Spectroscopy (NIRS), Breath Holding Indeks (BHI), Cerebral Blood Flow (CBF)

## 10. POPIS LITERATURE

1. Howell SJ. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):119–31.
2. DaCosta M, Tadi P, Surowiec SM. Carotid Endarterectomy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470582/>
3. Immink RV, Hollmann MW. The Clinical (Ir)relevance of the Lower Limit of Cerebral Autoregulation for Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2022;135(4):732–3.
4. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45–52.
5. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161–92.
6. Kragsterman B, Pärsson H, Bergqvist D. Local Haemodynamic Changes During Carotid Endarterectomy—The Influence on Cerebral Oxygenation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(4):398–402.
7. Czosnyka M, Santarius T, Donnelly J, Van Den Dool REC, Sperna Weiland NH. Pro-Con Debate: The Clinical (Ir)relevance of the Lower Limit of Cerebral Autoregulation for Anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2022;135(4):734–43.
8. van Dam-Nolen DHK, Truijman MTB, van der Kolk AG, Liem MI, Schreuder FHBM, Boersma E, i sur. Carotid Plaque Characteristics Predict Recurrent Ischemic Stroke and TIA: The PARISK (Plaque At RISK) Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(10):1715–26.
9. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, De Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, i sur. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):1-47.
10. Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract.* 2021;50(11):821–5.
11. Lin PH, Bechara CF, Chen C, Veith FJ. Arterial Disease. U: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, i sur., ur. *Schwartz’s Principles of Surgery,*

11. izd. [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Dostupno na: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1164312731](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1164312731).
12. Zhu Z, Yu W. Update in the treatment of extracranial atherosclerotic disease for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(1):65–70.
13. Wabnitz AM, Turan TN. Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Surgery, Stenting, or Medical Therapy? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):62.
14. Naylor R, Rantner B, Ancetti S, De Borst GJ, De Carlo M, Halliday A, i sur. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;65(1):7–111.
15. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, i sur. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445–53.
16. Saba L, Antignani PL, Gupta A, Cau R, Paraskevas KI, Poredos P, i sur. International Union of Angiology (IUA) consensus paper on imaging strategies in atherosclerotic carotid artery imaging: From basic strategies to advanced approaches. *Atherosclerosis*. 2022;354:23–40.
17. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force, American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, i sur. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *J Neurointerventional Surg*. 2011;3(2):100–30.
18. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, i sur. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2009;37(4):1–19.

19. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11–23.
20. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421–8.
21. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004;363(9420):1491–502.
22. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9746):1074–84.
23. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):193–202.
24. Collaborators NASCET, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445–53.
25. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of Carotid Endarterectomy in Patients with Symptomatic Moderate or Severe Stenosis. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415–25.
26. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70 – 99 %) or with mild (0 – 29 %) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 1991;337(8752):1235–43.
27. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet Lond Engl*. 1996;347(9015):1591–3.
28. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9113):1379–87.

29. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, i sur. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289–94.
30. Rockman C, Caso V, Schneider PA. Carotid Interventions for Women: The Hazards and Benefits. *Stroke*. 2022;53(2):611–23.
31. Chisci E, Lazzeri E, Masciello F, Troisi N, Turini F, Sapio PL, i sur. Timing to Carotid Endarterectomy Affects Early and Long Term Outcomes of Symptomatic Carotid Stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2022;82:314–24.
32. Hara T, Rai Y. Carotid Endarterectomy. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2022;44:187–207.
33. Baiu I, Stern JR. Carotid Artery Endarterectomy. *JAMA*. 2020;324(1):110.
34. Yücel C, Ketenciler S, Gürsoy M, Türkmen S, Kayalar N. The Effect of Hemodynamic Parameters on Cerebral Oxygenization During Carotid Endarterectomy. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022;37(1):80-7.
35. Cao Q, Zhang J, Xu G. Hemodynamic Changes and Baroreflex Sensitivity Associated with Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting. *Interv Neurol*. 2014;3(1):13–21.
36. Halm EA, Hannan EL, Rojas M, Tuhim S, Riles TS, Rockman CB, i sur. Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2005;42(3):420–8.
37. Berman L, Pietrzak RH, Mayes L. Neurocognitive changes after carotid revascularization: a review of the current literature. *J Psychosom Res*. 2007;63(6):599–612.
38. Ghogawala Z, Westerveld M, Amin-Hanjani S. Cognitive outcomes after carotid revascularization: the role of cerebral emboli and hypoperfusion. *Neurosurgery*. 2008;62(2):385–95.
39. Stoneham MD, Thompson JP. Arterial pressure management and carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*. 2009;102(4):442–52.
40. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1060–8.

41. Demirel S, Attigah N, Bruijnen H, Macek L, Hakimi M, Able T, i sur. Changes in baroreceptor sensitivity after eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2012;55(5):1322–8.
42. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, Huang J, Perler BA, Tamargo RJ. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. *Neurosurgery.* 2007;61(6):1170-7.
43. Hudorovic N, Lovricevic I, Hajnic H, Ahel Z. Postoperative internal carotid artery restenosis after local anesthesia: presence of risk factors versus intraoperative shunt. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11(2):182–4.
44. Mazul-Sunko B, Hromatko I, Tadinac M, Sekulić A, Ivanec Z, Gvozdenović A, i sur. Subclinical neurocognitive dysfunction after carotid endarterectomy – the impact of shunting. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(3):195-201.
45. Paraskevas KI, Cambria RP. Carotid Revascularization Procedural Volume and Perioperative Outcomes. *Angiology.* 2021;72(8):703–5.
46. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic comparison of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke.* 1996;27(2):266–9.
47. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1379–83.
48. Mrkobrada M, Chan MTV, Cowan D, Campbell D, Wang CY, Torres D, i sur. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *The Lancet.* 2019;394(10203):1022–9.
49. Mrkobrada M, Hill MD, Chan MTV, Sigamani A, Cowan D, Kurz A, i sur. Covert stroke after non-cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2016;117(2):191–7.
50. Russell DA, Gough MJ. Intracerebral Haemorrhage Following Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28(2):115–23.
51. Stoner MC, Defreitas DJ. Process of care for carotid endarterectomy: perioperative medical management. *J Vasc Surg.* 2010;52(1):223–31.

52. Carmichael FJ, McGuire GP, Wong DT, Crofts S, Sharma S, Montanera W. Computed Tomographic Analysis of Airway Dimensions After Carotid Endarterectomy: Anesth Analg. 1996;83(1):12–7.
53. Goicoechea S, Walsh M, Soult M, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, i sur. Female gender increases risk of stroke and readmission after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. J Vasc Surg. 2022;75(6):1935–44.
54. Akbari CM, Pomposelli FB, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, LoGerfo FW. Diabetes mellitus: A risk factor for carotid endarterectomy? J Vasc Surg. 1997;25(6):1070–6.
55. Gossetti B, Martinelli O, Guerricchio R, Irace L, Benedetti-Valentini F. Transcranial Doppler in 178 patients before, during, and after carotid endarterectomy. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 1997;7(4):213–6.
56. Zavoreo I, Demarin V. Breath Holding Index in the Evaluation of Cerebral Vasoreactivity. Acta clinica Croatica [Internet]. 2004 [pristupljeno 30.10.2023.];43(1):15-19. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/14437>.
57. Jung KO, Lee SJ, Lee TK. A Breath-Holding Index Applied to the Internal Carotid Artery Siphon in Transcranial Doppler Studies. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2020;30(6):862–6.
58. Manojlovic V, Budakov N, Budinski S, Milosevic D, Nikolic D, Manojlovic V. Cerebrovascular Reserve Predicts the Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Endarterectomy. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2020;29(12):105318.
59. Grieff AN, Dombrovskiy V, Beckerman W, Ventarola D, Truong H, Huntress L, i sur. Anesthesia Type is Associated with Decreased Cranial Nerve Injury in Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2021;70:318–25.
60. Malik OS, Brovman EY, Urman RD. The Use of Regional or Local Anesthesia for Carotid Endarterectomies May Reduce Blood Loss and Pulmonary Complications. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(4):935–42.



61. Mracek J, Kletecka J, Holeckova I, Dostal J, Mrackova J, Mork J, i sur. Patient Satisfaction with General versus Local Anesthesia during Carotid Endarterectomy. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg*. 2019;80(05):341–4.
62. Guay J. Regional anesthesia for carotid surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(5):638–44.
63. Lutz HJ, Michael R, Gahl B, Savolainen H. Local versus General Anaesthesia for Carotid Endarterectomy – Improving the Gold Standard ? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36(2):145–9.
64. GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, Colam B, Rothwell PM, i sur. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9656):2132–42.
65. Fearn SJ, Hutchinson S, Riding G, Hill-Wilson G, Wesnes K, McCollum CN. Carotid endarterectomy improves cognitive function in patients with exhausted cerebrovascular reserve. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2003;26(5):529–36.
66. Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans: Effects of propofol on CBF and CMRO<sub>2</sub>. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(7):831–5.
67. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol–remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):333–9.
68. Kobayashi M, Takeda Y, Taninishi H, Takata K, Aoe H, Morita K. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of thiopental sodium, propofol, and halothane on brain ischemia in the gerbil: effects of the anesthetics on ischemic depolarization and extracellular glutamate concentration. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2007;19(3):171–8.
69. van den Berg LA, Koelman DLH, Berkhemer OA, Rozeman AD, Fransen PSS, Beumer D, i sur. Type of anesthesia and differences in clinical outcome after intra-arterial treatment for ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(5):1257–62.

70. Lanza G, Orso M, Alba G, Bevilacqua S, Capoccia L, Cappelli A, i sur. Guideline on carotid surgery for stroke prevention: updates from the Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery. A trend towards personalized medicine. *J Cardiovasc Surg.* 2022;63(4):471–91.
71. Kuzkov VV, Obraztsov MY, Ivashchenko OY, Ivashchenko NY, Gorenkov VM, Kirov MY. Total Intravenous Versus Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia in Elective Carotid Endarterectomy: Effects on Cerebral Oxygenation and Cognitive Functions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1701–8.
72. Rössel T, Litz RJ, Heller AR, Koch T. Anästhesie zur Karotischirurgie: Gibt es einen Goldstandard? *Anaesthesist.* 2008;57(2):115–30.
73. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology.* 2007;107(4):563–9.
74. Ahmed I, Thompson JP. Survey of peri-operative blood pressure management for carotid endarterectomy. *Anaesthesia.* 2008;63(2):214.
75. Yu B, Peng Y, Qiao H, Liu B, Wang M, Yang X, i sur. The Application of Regional Cerebral Oxygenation Monitoring in the Prediction of Cerebral Hypoperfusion During Carotid Endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2022;34(1):29–34.
76. Steppan J, Hogue CW. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(4):429–39.
77. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Front Physiol.* 2014;5(93):1-15.
78. Trafidło T, Gaszyński T, Gaszyński W, Nowakowska-Domagala K. Intraoperative monitoring of cerebral NIRS oximetry leads to better postoperative cognitive performance: a pilot study. *Int J Surg Lond Engl.* 2015;16:23–30.
79. Pennekamp CWA, Immink RV, den Ruijter HM, Kappelle LJ, Bots ML, Buhre WF, i sur. Near-infrared spectroscopy to indicate selective shunt use during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2013;46(4):397–403.

80. Bozzani A, Arici V, Ticozzelli G, Pregnotato S, Boschini S, Fellegara R, i sur. Intraoperative Cerebral Monitoring During Carotid Surgery: A Narrative Review. *Ann Vasc Surg.* 2022;78:36–44.
81. Hu Z, Zhang K, Qiang W, Fan X, Chen Z. Study of cognitive function in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis by a computerized neuropsychological assessment device. *Front Psychol.* 2023;14:1055244.
82. Oh EC, Sridharan ND, Avgerinos ED. Cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Cardiovasc Surg.* 2023;64(3):317-21.
83. Mononen H, Lepojärvi M, Kallanranta T. Early neuropsychological outcome after carotid endarterectomy. *Eur Neurol.* 1990;30(6):328–33.
84. Greiffenstein MF, Brinkman S, Jacobs L, Braun P. Neuropsychological improvement following endarterectomy as a function of outcome measure and reconstructed vessel. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 1988;24(2):223–30.
85. Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects - the Tromsø study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2012;33(2):159–65.
86. Piegza M, Więckiewicz G, Wierzba D, Piegza J. Cognitive Functions in Patients after Carotid Artery Revascularization—A Narrative Review. *Brain Sci.* 2021;11(10):1307.
87. Sridharan ND, Asaadi S, Thirumala PD, Avgerinos ED. A systematic review of cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 2022;75(6):2074–85.
88. Borroni B, Tiberio G, Bonardelli S, Cottini E, Facheris M, Akkawi N, i sur. Is mild vascular cognitive impairment reversible? Evidence from a study on the effect of carotid endarterectomy. *Neurol Res.* 2004;26(5):594–7.
89. Falkensammer J, Oldenburg WA, Hendrzak AJ, Neuhauser B, Pedraza O, Ferman T, i sur. Evaluation of Subclinical Cerebral Injury and Neuropsychologic Function in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(4):497–504.

90. Gremigni P, Sciarroni L, Pedrini L. Cognitive changes after Carotid Endarterectomy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2016;72(2):91-7.
91. Picchetto L, Spalletta G, Casolla B, Cacciari C, Cavallari M, Fantozzi C, i sur. Cognitive Performance Following Carotid Endarterectomy or Stenting in Asymptomatic Patients with Severe ICA Stenosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013;2013(342571):1–6.
92. Whooley JL, David BC, Woo HH, Hoh BL, Raftery KB, Hussain Siddiqui A, i sur. Carotid Revascularization and Its Effect on Cognitive Function: A Prospective Nonrandomized Multicenter Clinical Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104702.
93. Schröder J, Heinze M, Günther M, Cheng B, Nickel A, Schröder T, i sur. Dynamics of brain perfusion and cognitive performance in revascularization of carotid artery stenosis. *NeuroImage Clin.* 2019;22:101779.
94. Zhang H Ping, Ma X Dong, Chen L Feng, Yang Y, Xu B Nan, Zhou D Biao. Cognitive function after carotid endarterectomy: early decline, and later recovery. *Turk Neurosurg.* 2016;26(6):833-9.
95. Košťál P, Mrhálek T, Kajanová A, Bombic M, Kubále J, Šterba L, i sur. Changes in Cognition and Hemodynamics 1 Year after Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Stenosis. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg.* 2021;82(06):505–11.
96. Wang Q, Zhou M, Zhou Y, Ji J, Raithel D, Qiao T. Effects of Carotid Endarterectomy on Cerebral Reperfusion and Cognitive Function in Patients with High Grade Carotid Stenosis: A Perfusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2015;50(1):5–12.
97. Zhou W, Succar B, Murphy DP, Ashouri Y, Chou YH, Hsu CH, i sur. Carotid Intervention Improves Cognitive Function in Patients With Severe Atherosclerotic Carotid Disease. *Ann Surg.* 2022;276(3):539–44.
98. Lattanzi S, Carbonari L, Pagliariccio G, Bartolini M, Cagnetti C, Viticchi G, i sur. Neurocognitive functioning and cerebrovascular reactivity after carotid endarterectomy. *Neurology.* 2018;90(4):307–15.

99. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, Acciarri MC, Emiliani A, Bartolini M, i sur. Carotid occlusion: Impact of cerebral hemodynamic impairment on cognitive performances. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(1):197–206.
100. Buratti L, Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Altamura C, Avitabile E, i sur. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 2014;45(7):2072–7.
101. Zhou W, Hitchner E, Gillis K, Sun L, Floyd R, Lane B, i sur. Prospective neurocognitive evaluation of patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2012;56(6):1571–8.
102. Chaer RA, Shen J, Rao A, Cho JS, Abu Hamad G, Makaroun MS. Cerebral reserve is decreased in elderly patients with carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):569–75.
103. Boodhwani M, Rubens F, Wozny D, Rodriguez R, Nathan HJ. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(6):1443–52.
104. Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, i sur. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain J Neurol*. 2000;123(12):2512–8.
105. Irvine CD, Gardner FV, Davies AH, Lamont PM. Cognitive testing in patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 1998;15(3):195–204.
106. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, i sur. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.
107. Dong Y, Xu J, Chan BPL, Seet RCS, Venketasubramanian N, Teoh HL, i sur. The Montreal Cognitive Assessment is superior to National Institute of Neurological Disease and Stroke-Canadian Stroke Network 5-minute protocol in predicting vascular cognitive impairment at 1 year. *BMC Neurol*. 2016;16:46.
108. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989;19(4):1015–22.

109. Meagher J, Leonard M, Donoghue L, O'Regan N, Timmons S, Exton C, i sur. Months backward test: A review of its use in clinical studies. *World J Psychiatry*. 2015;5(3):305.
110. Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, i sur. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2009;15(3):438–50.
111. Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schröder DCH, Lorenz I, Dünser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):950–8.
112. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, i sur. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care*. 2009;13(6):181.
113. Heyer EJ, Mergeche JL, Anastasian ZH, Kim M, Mallon KA, Connolly ES. Arterial Blood Pressure Management During Carotid Endarterectomy and Early Cognitive Dysfunction. *Neurosurgery*. 2014;74(3):245–53.
114. Editorial Expression of Concern. *Neurosurgery*. 2023;93(2):489.
115. Jian L, Ahmed S, Fuhai J, Lingzhong M. Monitoring cerebral ischemia during carotid endarterectomy and stenting. *J Biomed Res*. 2017;31(1):11.
116. Estruch-Pérez MJ, Barberá-Alacreu M, Ausina-Aguilar A, Soliveres-Ripoll J, Solaz-Roldán C, Morales-Suárez-Varela MM. Bispectral index variations in patients with neurological deficits during awake carotid endarterectomy: *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(4):359–63.
117. Kaya K, Zavriyev AI, Orihuela-Espina F, Simon MV, LaMuraglia GM, Pierce ET, i sur. Intraoperative Cerebral Hemodynamic Monitoring during Carotid Endarterectomy via Diffuse Correlation Spectroscopy and Near-Infrared Spectroscopy. *Brain Sci*. 2022;12(8):1025.
118. Pedrini L, Magnoni F, Sensi L, Pisano E, Ballestrazzi MS, Cirelli MR, i sur. Is Near-Infrared Spectroscopy a Reliable Method to Evaluate Clamping Ischemia during Carotid Surgery? *Stroke Res Treat*. 2012;2012(156975):1–7.

119. Kondov S, Bothe D, Beyersdorf F, Czerny M, Harloff A, Pooth JS, i sur. Routine versus selective near-infrared spectroscopy-guided shunting during carotid eversion endarterectomy. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2023;36(2):005.
120. Jonsson M, Lindström D, Wanhainen A, Djavani Gidlund K, Gillgren P. Near Infrared Spectroscopy as a Predictor for Shunt Requirement During Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(6):783–91.
121. Rocha-Neves JP, Pereira-Macedo J, Moreira AL, Oliveira-Pinto JP, Afonso G, Mourão J, i sur. Efficacy of near-infrared spectroscopy cerebral oximetry on detection of critical cerebral perfusion during carotid endarterectomy under regional anesthesia. *VASA Z Gefasskrankheiten.* 2020;49(5):367–74.
122. Khan JM, McInnis CL, Ross-White A, Day AG, Norman PA, Boyd JG. Overview and Diagnostic Accuracy of Near Infrared Spectroscopy in Carotid Endarterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(5):695–704.
123. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, Ticozzelli G, Bellinzona G, Blangetti I, i sur. Near Infrared Spectroscopy Monitoring During Carotid Endarterectomy: Which Threshold Value is Critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(6):646–50.
124. Milne B, Gilbey T, Gautel L, Kunst G. Neuromonitoring and Neurocognitive Outcomes in Cardiac Surgery: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(7):2098–113.
125. Murniece S, Soehle M, Vanags I, Mamaja B. Near Infrared Spectroscopy Based Clinical Algorithm Applicability During Spinal Neurosurgery and Postoperative Cognitive Disturbances. *Medicina.* 2019;55(5):179.
126. Thanaboriboon C, Vanichvithya P, Jinaworn P. What Is the Risk of Intraoperative Cerebral Oxygen Desaturation in Patients Undergoing Shoulder Surgery in the Beach Chair Position? *Clin Orthop.* 2021;479(12):2677–87.
127. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc.* 2006;1(5):2277–81.
128. Ning Y, Dardik A, Song L, Guo J, Wang C, Gu Y, i sur. Carotid Revascularization Improves Cognitive Function in Patients with Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Ann Vasc Surg.* 2022;85:49–56.

129. Marshall RS, Lazar RM, Liebeskind DS, Connolly ES, Howard G, Lal BK, i sur. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis – Hemodynamics (CREST-H): Study design and rationale. *Int J Stroke*. 2018;13(9):985–91.
130. Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, Karram T, Schwarz HA, Sprecher E, i sur. Cerebral Hemodynamics in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Severe Unilateral Carotid Stenosis before and after Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(4):375–8.
131. Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. Assessment of Cerebral Vasomotor Reactivity by Transcranial Doppler Ultrasound and Breath-Holding: A Comparison With Acetazolamide as Vasodilatory Stimulus. *Stroke*. 1995;26(1):96–100.
132. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668–73.
133. Marcic M, Marcic L, Lovric Kojundzic S, Marinovic Guic M, Marcic B, i sur. Chronic Endothelial Dysfunction after COVID-19 Infection Shown by Transcranial Color-Coded Doppler: A Cross-Sectional Study. *Biomedicines*. 2022;10(10):2550.
134. Usman R, Jamil M, Haq IU, Memon AA. Neurocognitive Improvement in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy for Atherosclerotic Occlusive Carotid Artery Disease. *Ann Vasc Dis*. 2016;9(4):307–11.
135. Krámská L, Kovář M, Hrešková L, Jerie M. Neuropsychological performance after carotid endarterectomy. *J Integr Neurosci*. 2022;21(1):36.



## 11. KRATKA BIOGRAFIJA

Tina Tomić Mahečić je rođena 1. ožujka 1972. godine u Splitu. Osnovnu i srednju školu završila je u rodnom gradu, a Medicinski fakultet završila je u Zagrebu. Specijalistički ispit iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja te subspecijalistički ispit iz Intenzivne medicine položila je na KBC-u Zagreb gdje radi od 2006. godine.

Članica je i aktivna sudionica u radu više domaćih i međunarodnih udruženja i organizacija: HLZ, HDARIM, ESAIC, NATA i ISTH.

Autorica je i koautorica više znanstvenih i stručnih radova. Aktivna je sudionica na domaćim, europskim i svjetskim kongresima te simpozijima.

Uska područja kliničke prakse te znanstveno-istraživačkog interesa su joj vaskularna anestezija te koagulacijski perioperacijski poremećaji. Na tom je području afirmirana kao autorica domaćih i međunarodnih smjernica te pozvana predavačica.

Ponosna je majka dvoje prekrasne odrasle djece, Lovre i Kaje.