



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Елена С. Симеоновска Јовева

**УТИЦАЈ АТЕРОСКЛЕРОТСКИХ ПРОМЕНА
И ФАКТОРА РИЗИКА НА КОГНИТИВНИ СТАТУС
ПАЦИЈЕНАТА СА АСИМПТОМАТСКОМ
СТЕНОЗОМ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА
ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Ниш, 2020.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Elena S. Simeonovska Joveva

**THE INFLUENCE OF ATHEROSCLEROTIC CHANGES
AND RISK FACTORS ON THE COGNITIVE STATUS
OF PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC
CAROTID ARTERY STENOSIS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2020

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Проф. др Гордана Ђорђевић Медицински факултет, Универзитет у Нишу
Наслов:	Утицај атеросклеротских промена и фактора ризика на когнитивни статус пацијената са асимптоматском стенозом каротидних артерија
Резиме:	<p>Присутност каротидне атеросклерозе представља потенцијални ризик фактор за поремећај когнитивних функција. То су показала истраживања која су испитивала повезаност између каротидне атеросклерозе и когнитивног поремећаја. Каротидна артеријска склероза и задебљање интимо-медијалног слоја (ИМС) су одраз различитих степена тежине атеросклеротичног процеса. Дефиниција каротидне артеријске стенозе је атеросклеротично сужавање проксималног дела унутрашње каротидне артерије и то 70% код тешких случајева и 50% код умерено тешких случајева. Присуство лакунарних инфаркта мозга повезано је са повећаним ризиком од деменције. Васкуларни ризик фактори и инфламаторни механизми су укључени у атеросклеротични процес, тако да одређивање инфламаторске активације може бити корисно у процени ризика код пацијената са каротидном артеријском болешћу. Основни циљ ове студије је да потврди повезаност између присутности и степена асимптоматске каротидне стенозе са когнитивним поремећајем. Студија је проспективна, са анализом од укупно 180 пацијената, подељених у 3 групе, узраста од 50-70 година: 1. Пацијенти са стенотичним променама различитог степена, али без симптома (без Транзиторног исхемичног напада или инфаркта мозга). 2. Група пацијената са симптоматским стенотичним променама (Транзиторни исхемијски напад или инфаркт мозга). 3. Контролна група пацијената са главобољом и вертигинозним тегобама и уредним налазима каротидних артерија. Процењено је постојање хипертензије, дијабетеса, хиперхолестеролемије и одређених нивоа циркулације инфла-</p>

маторних маркера (Фактор некрозе тумора алфа, Ц реактивни протеин, фибриноген и седиментација са леукоцитном формулом). Ултразвучна егзаминација је коришћена као метода за утврђивање присуства каротидне атеросклерозе. Когнитивне функције ће бити процењене коришћењем Addenbrooke's cognitive examination (АСЕ-*R*) теста. Компјутеризована томографија мозга је извршена при пријему и након периода од 24-72 сата од пријема, током које је анализирана величина и локација акутне исхемичне лезије. Нуклеарна магнетна резонанца мозга, током периода од 6 месеци након прегледа, извршена је код свих пацијената. Асимптоматска каротидна стеноза повећава ризик од когнитивног оштећења, односно тешки степен каротидне стенозе десно повећава ризик од тешког когнитивног оштећења око 14 пута, а тежи степен каротидне стенозе лево повећава ризик тешког когнитивног оштећења за око 20 пута.

Научна област:

Медицина, Неурологија

Научна
дисциплина

Неурологија

Кључне речи

атеросклероза, каротидна стеноза, когнитивно оштећење,
фактори васкуларног ризика, инфламаторни маркери

УДК:

616.133-007.271-004.6(043.3)

CERIF
класификација:

В 640 Неурологија

Тип лиценце

Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor: Associated professor Gordana Djordjevic, M.D., PhD.
Faculty of Medicine, University of Niš

Title: The Influence of Atherosclerotic Changes and Risk Factors on the Cognitive Status of Patients with Asymptomatic Carotid Artery Stenosis

Abstract: The presence of carotid atherosclerosis is a potential risk factor for disorder of cognitive functions. This was demonstrated by studies that examined the relationship between carotid atherosclerosis and cognitive disorder. Carotid artery stenosis and thickening of the intima-media tissue (IMT) reflect different degrees of severity of the atherosclerotic process. Carotid artery stenosis is defined as atherosclerotic narrowing of the proximal part of the internal carotid artery, 70% in severe cases and 50% in moderately severe cases. The presence of lacunar infarcts of the brain is associated with an increased risk of dementia. Vascular risk factors and inflammatory mechanisms are involved in the atherosclerotic process, so determining the inflammatory activation can also be useful in the risk assessment in patients with carotid artery disease. In our study, the following results were obtained with respect to the correlation of risk factors, carotid stenosis and cognitive disorder. The study is prospective, by analyzing a total of 180 patients divided into 3 groups, aged 50-70 years: 1. Patients with stenotic changes of varying degrees but without symptoms (no transient ischemic attack or brain infarction). 2. A group of patients with symptomatic stenotic changes (transient ischemic attack or brain infarction). 3. Control group of patients with headache and vertiginous disorders with normal carotid artery finding. The presence of hypertension, diabetes, hypercholesterolaemia, and circulating levels of inflammatory markers (Tumor necrotic factor alpha, C reactive protein, fibrinogen and sedimentation leucocyte formula) was evaluated. Ultrasound

examination was used as a method to determine the carotid arteriosclerosis. Cognitive functions will be assessed using the Addenbrooke's cognitive examination (ACE-R) test. Computed tomography of the brain was performed on receipt and after a period of 24-72 hours of admission, the size and location of the acute ischemic lesion would be analyzed. Nuclear magnetic resonance of the brain was made over a period of 6 months in all patients. Asymptomatic carotid stenosis increases the risk of cognitive impairment, and the severe degree of carotid stenosis right increases the risk of severe cognitive impairment about 14 times, and severe carotid stenosis left increases the risk of severe cognitive impairment about 20 times.

Scientific Field: Medicine, Neurology
Scientific Discipline: Neurology

Key Words: atherosclerosis, carotid stenosis, cognitive impairment, vascular risk factors, inflammatory markers

UDC: 616.133-007.271-004.6(043.3)

CERIF Classification: B 640 Neurology

Creative Commons License Type: **CC BY-NC-ND**

За израду ове докторске дисертације захвалност дугујем:

Захваљујем мом ментору, проф. др Гордани Ђорђевић на стручној подршци, помоћи и разумевању, на њеним корисним саветима и сугестијама у току читаве израде докторске дисертације, посебно у отежаним условима током пандемије КОВИД.

Посебну захвалност дугујем проф. др Анити Арсовској из Републике Северне Македоније на великој подршци током свих етапа израде овог истраживања, уз потребу да изразим дивљење њеној енергији и оптимизму који зрачи, а који су увек неопходни.

Захвалност дугујем и проф. др. Мирослави Живковић и проф. др. Гордани Тончев

Посебну захвалност дугујем др Вуку Милошевићу, научном сараднику на несебичној помоћи и коменторској улози, која није могла бити формална али јесте суштинска, током спровођења истраживања и у свим фазама израде ове докторске дисертације.

Захваљујем и мом супругу, мојој мами и тат тати, на разумевању.



Овај рад је посвећен

мојој ћерки Анастасији и мом сину Александру

САДРЖАЈ

1. УВОД	12
1.1. Стеноза каротидних артерија – дефиниција, преваленца, патогенеза и третман	12
1.2. Савремени концепт атеросклерозе – патогенеза	14
1.3. Каротидне артерије – анатомија и физиологија и патолошке промене.....	18
1.4. Колатерални проток крви до мозга	21
1.5. Физиологија крвотока.....	22
1.6. Аномалије каротидних артерија	23
1.7. Дуплекс ултрасонографија и њена примена као неинвазивна дијагностичка метода у стенози каротидне артерије	25
1.8. Индикације за доплер сонографију каротидних артерија.....	26
1.9. Инфаркт мозга – епидемиологија, етиологија, патогенеза, клиничка слика, дијагноза и лечење	30
1.9.1. Фокални неуролошки симптоми из мождане циркулације каротиде	34
1.9.2. Дијагноза и дијагностичке методе код инфаркта мозга	35
1.9.3. Диференцијална дијагноза инфаркта мозга.....	36
1.9.4. Опште и специфичне терапијске мере код инфаркта мозга.....	36
1.10. Степен каротидне стенозе као фактор ризика за инфаркт мозга	38
1.11. Степен каротидне стенозе и повезаност са когнитивним оштећењем.....	39
1.11.1. Каротидни плакови и когнитивна оштећења	42
1.11.2. Цереброваскуларна дисфункција и когнитивна оштећења.....	43
1.12. Процена когнитивне функције.....	45
1.12.1. Каротидне интервенције и когнитивне функције	48
1.13. Конституционални фактори ризика: узраст, пол, позитивна породична анамнеза	49
1.13.1. Узраст	49
1.13.2. Пол.....	49
1.13.3. Позитивна породична анамнеза.....	50
1.13.4. Гојазност	50
1.13.5. Одсуство физичке активности	50

1.14. Васкуларни фактори ризика за атеросклеротске промене у крвним судовима и стеноза	50
1.14.1. Артеријска хипертензија	50
1.14.2. Шећерна болест	51
1.14.3. Хиперхолестеролемија	53
1.14.3.1. non-HDL холестерол	53
1.14.3.2. HDL холестерол.....	54
1.15. Хипертриглицеридемија.....	54
1.16. Болести срца	55
1.17. Пушење	55
1.18. Употреба алкохола.....	56
1.19. Когнитивне функције.....	56
1.19.1. Свест	57
1.19.2. Учење.....	58
1.19.3. Памћење и меморија	58
1.19.4. Мишљење.....	59
1.19.5. Говор.....	60
1.19.6. Пажња.....	60
1.20. Упални фактори који су најчешће укључени у инфламаторну реакцију	60
1.20.1. Фибриноген	60
1.20.2. Ц-реактивни протеин	61
1.20.3. Фактор некрозе тумора алфа.....	61
2. ЦИЉ.....	63
3. ХИПОТЕЗЕ.....	64
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	65
5. РЕЗУЛТАТИ.....	68
6. ДИСКУСИЈА.....	112
7. ЗАКЉУЧАК.....	130
8. ЛИТЕРАТУРА	132
Биографија аутора	158

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

ACC	– arteria carotis communis
ACE	– arteria carotis externa
ACI	– arteria carotis interna
ACA	– arteria cerebri anterior
ACM	– arteria cerebri media
AV	– arteria vertebralis
AB	– arteria basilaris
ТИА	– пролазног ишемичког напада
РИНД	– реверзибилан ишемичан неуролошки дефицит
DUS	– Duplex Ultra Sound
рМКТ	– регионални мождани крвни ток
rCBF	– regional verebral blood flow
ЛАА	– large artery atherosclerosis
СЕ	– cardioembolism
ТЈЛ	– тромболитички лекови
INR	– international normalized ratio
GpIIb-IIIa	– гликопротеински комплекс тромбоцита
LRNC	– lipid ring nevrotic cap
IPH	– interplate hemoragi
FCR	– fibrous cap ring
NIHSS	– National Institute of Health Stroke Scale
ИМС	– интимо-медијални слој
ИМТ	– <i>intima media thickness</i>
MCI	– благо когнитивно оштећење
CVD	– кардиоваскуларна болест
AD	– Алцхајмерова болест (AD)
MMSE	– Мини-ментални когнитивни тест –Mini mental state examination
ACE-R	– Addenbrookes cognitive examination
CEA	– каротидна ендартеректомија
LDL холестерол	– low density lipoprotein

HDL холестерол	– high density lipoprotein
HTA	– <i>hipertensia arterialis</i>
DM	– <i>Diabestes mellitus</i>
SOD, CAT, GPX	– антиоксидативни ензими
VLDL, IDL	– very low density lipoprotein
TG	– триглицериди
DRDS	– ретикуларни десцендални систем
ARAS	– ретикуларни асцендентни систем
Ф	– фибриноген
CRP	– Ц реактивни протеин
TNF alfa	– фактор некрозе тумора алфа
ELISA	– квантитативни имуноензимски метод (enzyme linked immunosorbent assay)
SE	– седиментација
KTM	– компјутеризована томографија мозга
MNR	– нуклеарна магнетна резонанца
АКС	– асимптоматском каротидном стенозом
СКС	– симптоматска каротидна стеноза
КГ	– контролна група
FRTOB	– фронтални режањ, паријетални режањ, темпорални режањ, окципитални режањ, базалне ганглије

1. УВОД

Присуство каротидне атеросклерозе је потенцијални фактор ризика за поремећај когнитивних функција. Ово је доказано студијама које су испитивале повезаност између каротидне атеросклерозе и когнитивног поремећаја (1, 2, 3, 4).

1.1. Стеноза каротидних артерија – дефиниција, преваленца, патогенеза и третман

Стеноза каротидне артерије је дефинисана као атеросклеротично сужавање проксималног дела унутрашње каротидне артерије, 70% у тежим случајевима и 50% код умерено тежих случајева. Преваленца каротидне стенозе у земљама Западне Европе расте са старосним добом. Нове студије код западноевропске популације показале су преваленцу умерене асимптоматске стенозе у 4,2% популације и теже стенозе у 1,7% становништва. Потврђено је да се преваленца повећава са старашћу и већа је код мушког пола, тако да је код 12% мушкараца дијагностикована умерена стеноза (5).

Fisher је први описао патофизиологију каротидне атеросклерозе 1951. године (6). Од тада се каротидна стеноза доживљава као важан фактор ризика и узрок инфаркта мозга.

Студија која је укључивала популацију старију од 55 година показала је да присуство плака који даје тежи степен каротидне стенозе значајно повећава ризик од не-лакунарног инфаркта у предњој циркулацији за око 3,2 пута, а око 10 до 8 пута повећава ризик од лакунарних инфаркта (7).

Framingham-ова студија је открила да пацијенти са стенозом каротиде имају двоструко већи ризик од инфаркта мозга од контроле, али већи број инфаркта мозга је био на територији која није била повезана са стенозом. Друга велика мета-анализа показала је значајан ризик за инфаркт миокарда и кардиоваскуларну смрт код пацијената са каротидном стенозом, указујући да каротидна стеноза представља маркер за свеукупну атеросклерозу у телу (8).

Једна кохортна студија је испитивала инциденцу асимптоматског каротидног сужавања и аускултаторни шум који се региструје, у корелацији са сигнификантном каротидном стенозом пронађеном на доплер ултрасонографије. Студија је закључила да аускултативни налаз није у стању да искључи стенозу, тако да је у другим случајевима

потребно направити и применити и друге инвазивне дијагностичке методе. Доплер ултразвук је обично први скрининг тест који је неинвазиван са 86% сензитивности и 87% специфичности за дијагнозу сигнификантне почетне стенозе веће од 70% (9, 10).

Сматра се да је идеално у лечењу асимптоматске каротидне стенозе комбиновати терапију фактора ризика заједно са антиагрегантним лековима. Фактори ризика укључују хипертензију, пушење, хиперлипидемију и контролу гликемије. Посебна пажња је посвећена фармаколошком третману хиперлипидемије и хипертензије, који директно утичу на каротидну атеросклерозу. Доказано је да употреба статина за регулацију холестерола смањује ризик од инфаркта мозга и има директан утицај на плакове који изазивају каротидну стенозу. Такође је доказано да антихипертензивна терапија има позитиван утицај на морфологију каротидних плакова, што је објављено у студији Deskalopolou и сор (11).

Према Америчком удружењу за мождани удар, пацијенти са асимптоматском каротидном стенозом третирају се аспирином, али још увек нема одговарајућих студија које показују ефекат аспирина на асимптоматску каротидну стенозу.

Још један потенцијални третман код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом је употреба инвазивног третмана са каротидном ендартеректомијом и каротидном ангиопластиком са стентирањем. Две важне студије извршиле су поређења између користи ендартеректомије и медикаментозног третмана код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом, и идентификована је мала корист код оперативног третмана. ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) студија извршила је екзаминацију асимптоматских пацијената са стенозом од најмање 60% применом доплер ултразвука и доказала је да је у току од 5 година, инциденца за појаву можданог инфаркта износи 6,4% код пацијената са ендартеректомијом у односу на 11,8% код пацијената са медикаментозним третманом. Међутим, често се поставља питање - када пацијенти са асимптоматском каротидном стенозом треба да добију оперативни а када медикаментозни третман (12, 13).

Abbot и сарадници су пратили инциденцију инфаркта мозга код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом током две деценије и покушали су да дефинишу разлике бенефита инвазивног и медикаментозног лечења каротидне стенозе (13). Abbot је установио да је ризик од ипсилатералног инфаркта био 1,5% у току једне године код пацијената који су подвргнути ендартеректомији и 2,3% код пацијената који су третирају медикаментозно. Abbot је извршио поређење са ACAS и SMART студијом објављеном током протеклих 5 година и пронашао годишњу инциденцу ипсилатералног

инфаркта мозга од 0,6-1,2% код пацијената који су третирани лековима. Према томе, Abbot-ова студија је доказала да је бенефит од терапије леком већа од инвазивног хируршког третмана. Ова студија је сугерисала да је најбољи третман за већину пацијената са асимптоматском стенозом антиагрегациони медикаментозни третман са редукцијом фактора ризика као што су пушење, хиперлипидемија, хипертензија и гликемијске регулације (13).

Каротидна стеноза сматра се асимптоматском, ако пацијенти немају ипсилатерални исхемијски мождани удар или транзиторни исхемијски напад током 6 месеци. Садашња упутства за лечење асимптоматске каротидне стенозе су контроверзна. Иако су многи ставови контроверзни да ли да се изврши реваскуларизација, у 4,5% постоји потреба за тим. Упутства Америчког кардиолошког удружења из 2014. године разликују се у зависности од степена стенозе пацијената и историје фактора васкуларног ризика. Они препоручују каротидну ендартеректомију (КЕА) за пацијенте са стенозом каротидних артерија већом од 70%, ако пацијенти имају низак ризик од периперативног можданог удара, инфаркта миокарда (МИ) или смрти. Код неких пацијената код којих је стеноза $\geq 60\%$ доказана на ангиографији и 70% доказано на Доплер ултразвуку, препоручује се стентирање каротидне артерије (КАС) (14).

1.2. Савремени концепт атеросклерозе – патогенеза

Атеросклероза је прогресивна болест која се генерално карактерише акумулацијом липида, фиброзних елемената и инфламаторних ћелија и молекула, најчешће у великим и средњим еластичним мишићним артеријама, што може довести до исхемије срца, мозга, и / или удова, што на крају доводи до срчаног удара (15).

Током протеклих 150 година уложени су бројни напори да се објасне сложени догађаји који су повезани са развојем атеросклерозе. Постоје три различите хипотезе које објашњавају овај процес на свој начин. Ове хипотезе о атерогенези нису заједничке, већ наглашавају различите концепте као неопходне и претходне догађаје који подржавају развој артериосклеротичних повреда. Ради се о следећим хипотезама:

- 1) реакција на повреду,
- 2) реакција на задржавање и
- 3) оксидативна модификација (16).

Годинама, у основи процеса атеросклерозе, постојала је свест да циркулишући липопротеини депонују холестерол, пре свега, у великим и средњим еластичним ми-

шићним артеријама. Овај процес депоновања холестерола омогућава пролиферацију других ћелија у артеријском зиду, који постепено смањују лумен крвног суда и ометају проток крви. Цео процес може трајати годинама, све до тренутка када се наруши проток крви кроз лумен захваћеног суда и узрокује клиничку манифестацију болести.

Атеросклерозу карактеришу лезије у интими, које се зову атероми (или атероматозни плакови) који продиру у лумен крвног суда. Ова наслага састоји се од меког жутог липидног језгра (углавном састављеног од естера холестерола и холестерола) покривеног чврстом, белом фиброзном облогом или капом. Осим што опструира проток крви, атеросклеротични плакови ослабљују медију испод себе и могу сами да еруптирају, проузрокујући акутну тромбозу. Компликације од атеросклерозе су водећи узрок смртности у индустријализованим земљама, јер су главни фактори у настанку инфаркта миокарда и мозга. Преваленца и тежина атеросклерозе су повезани са неколико фактора ризика, од којих су неки конституционални (старост, пол, генетика), а неке су стечене и повезане са понашањем (хиперлипидемија, хипертензија, пушење цигарета, дијабетес мелитус). Већина фактора ризика има мултипликативни ефекат: два фактора ризика повећавају ризик од скоро четири пута (17).

Огромна клиничка важност атеросклерозе је стимулативни узрок за разумевање узрока појаве исте. Савремени погледи су изражени кроз хипотезу „одговор на повреду” коју је 1972. предложио Хауст I More и развио и модификовао Росс (18,19). Овај модел види атеросклерозу као хроничну упалну реакцију артеријског зида ендотелне повреде. Ендотел ослобађа молекуле који су инволвирани у одржавању васкуларног тонуса, као што је азотни оксид који показује анти атеросклеротске ефекте и ендотелне, мале пептиде који показују проатеросклеротичке ефекте. Дисфункционални ендотел губи способност да реагује на физиолошке стимулансе који производе ове вазоактивне молекуле. Напредовање лезије одвија се кроз интеракцију прилагођених липопротеина, макрофага моноцитног порекла, Т лимфоцита и нормалних ћелијских елемената артеријског зида. То је сложен процес који укључује многе биолошке механизме који су стубови горе наведене хипотезе:

- хронична повреда ендотела, са резултирајућом ендотелном дисфункцијом, узрокује повећану пропустљивост, адхезију леукоцита и тромбозу;
- акумулација липопротеина (углавном ЛДЛ и његових оксидираних облика) у зиду крвног суда;
- адхезија моноцита ендотела пропраћена миграцијом према интими и њихово трансформирање у макрофаге и пенасте ћелије;

- ослобађање фактора активираних тромбоцита, макрофага и ћелија зида крвног суда који изазива регрутовање глатких мишићних ћелија било из медије или из циркулишућих прекурсора;
- пролиферација глатких мишићних ћелија и продукција ендотелијалног фактора раста;
- акумулација липида екстрацелуларно, као и у ћелијама (макрофаге и глатке мишићне ћелије).

Акумулација макрофага који садрже липиде у интими, доводи до појаве масних трака (који се састоје од пенастих ћелија испуњених липидима, али нису значајно избочене и не изазивају поремећај протока крви и све масне траке нису предодређене да постану атеросклеротске лезије). Даљом еволуцијом, долази до формирања фиброзног масног атерома који се састоји од пролиферираних глатких мишићних ћелија, пенастих ћелија, екстрацелуларног липида. Атероматозне насlage утичу на лумен артерије и голим оком изгледају бело жуто. Дијаметар наслага може бити у распону од 0,3 до 1,5 cm, али се насlage могу и спојити стварајући веће масе. Састојци се појављују у различитим сразмерама и распореду у различитим лезијама. Типично, површинска фиброзна капа се састоји од ћелија глатких мишића и релативно густог колагена. Постоји подручје макрофага, Т ћелија и глатких мишићних ћелија које се налазе испод и странично од капе. Дубоко испод фиброзне капе је некротично језгро које садржи липиде (холестерол и естере), остатке мртвих ћелија, пенасте ћелије, фибрин, променљиве крвне угрушке и друге протеине плазме. На периферији лезија обично постоји неоваскуларизација (пролиферација малих крвних судова). Типични атероми садрже обиље липида, неке фиброзне насlage су готово у потпуности састављене од глатких мишићних ћелија и фиброзног ткива. Насlage генерално настављају да се мењају и постепено се повећавају кроз дегенерацију ћелија и организовање тромба. Атероми често подлежу калцификацији.

Атеросклеротичне плоче подлежу ремоделирању. Постоје два типа ремоделирања, код тзв. „негативног моделирања” док се наслага повећава, расте у васкуларном лумену и као резултат тога, пречник крвног суда се смањује, а затим се може детектовати и доказати ангиографски. Код „позитивног моделирања”, васкуларни зид прво почиње да се задебљава, а затим, услед комплексне вазодилатације, лумен крвног суда се повећава, али се лезија не може детектовати ангиографски. Према једном аутору, DeFranco-а (20), ово позитивно

моделирање настаје када је постотак смањења лумена за 40%, а даље са прогресијом болести, лумен крвног суда је смањен.

Атеросклероза као прогресивни процес, напредује и временом долази до апоптозе или програмиране смрти ћелија у језгру плакова. Постоји неколико разлога за њихову смрт, али у тој фази, токсичне липидне супстанце које се акумулирају током процеса најчешће су одговорне за то. Такође, у томе учествују и одређени инфективни агенси, као и велики број цитокина који утичу на ћелије и убрзавају њихову смрт. У овој фази плак остаје нетакнут због фиброзне капе. Када упала захвати и фиброзну капу, онда ће гама-интерферон (INF- γ) бити излучен од стране Т-лимфоцита. Гама-интерферон (INF- γ) ће инхибирати синтезу колагена, деловаће на инфилтриране макрофаге који су у стању да ослободе металопротеиназе чија је главна улога да разграђују колаген и еластин. Истовремено, долази до смањене синтезе и повећане деградације, што ће на крају резултирати стањивањем и кидањем капе (21). Такође, прокоагулантне супстанце ослобађају се током ове фазе упале од стране макрофага и цитокина, и формирају тромб, чинећи болест клинички манифестном.

Атеросклеротски плакови су често изложени следећим патолошким променама које имају клинички значај:

- Руптура, улцерација или ерозија површине атероматозних плакова излаже крвоток високим тромбогеним супстанцама и узрокује стварање тромба. Такви тромби могу делимично или потпуно затворити лумен и довести до исхемије.
- Крварење у наслагама настаје руптуром покривне фиброзне капе или судова са танким зидовима у подручју неоваскуларизације. Ограничени хематом може проширити наслага или узроковати руптуру.
- Атероемболизам- руптурирање наслага може да ослободи остатке у крвотоку што доводи до микроемболуса састављених од састојака наслага.
- Стварање анеуризме- притисак узрокован атеросклерозом или исхемијском атрофијом медије испод ње, са губитком еластичног ткива узрокује слабост зида крвних судова и стварање анеуризма које могу да руптирају.

Губитак ендотела услед било какве повреде (механичко скидање, хемодинамске силе, таложење имуно комплекса, дејство хемикалија) доводи до задебљења интима. То значи да у основи атеросклеротског процеса лежи ендотелијална дисфункција. У условима нефункционалних ендотелних ћелија, повећана је пропусност ендотела,

појачана адхезија леукоцита и измењена експресија гена. У етиолошке узроке ендотелне дисфункције спадају: токсини (дим цигарете), инфективни агенси (туморски некротични фактор може стимулирати проатерогене гене у ендотелним ћелијама), хемодинамски поремећаји (наслаге имају афинитет према појављивању на почетку разгранивања излазних крвних судова, тачкама гранања и дуж стражњег зида абдоминалне аорте, где постоје поремећени облици протока) и хиперхолестеролемија (доминантни липиди у атероматозним наслагама су холестерол и његови естери, генетски дефекти у метаболизму липида су повезани са убрзаном и прераном атеросклерозом. Снижење серумског холестерола успорава брзину прогресије атеросклерозе (22).

Пролиферација глатких мишићних ћелија доприноси прогресивном расту атеросклеротских лезија. Неколико фактора раста је укључено у пролиферацију, укључујући фактор раста тромбоцитног порекла, који се ослобађа из локално везаних тромбоцита, као и из макрофага, фибринобластичног фактора раста и трансформираног фактора раста алфа (23).

Примање антилипемичне терапије, АКЕ - инхибитора, антиоксиданата, витамина Б6 и Б12, фолне киселине, препарата естрогена, као и модификација неких фактора ризика као што су прекид пушења цигарета, повећана физичка активност може допринети обнови ендотелне функције. Све ће ово утицати на успоравање процеса атеросклерозе, што још једном показује везу између ендотелне дисфункције и атеросклерозе. Зато је у превенцији КАБ, неопходно идентификовати постојање ендотелне дисфункције која захтева одговарајући третман, што се првенствено односи на идентификацију и промену фактора ризика за КАБ.

1.3. Каротидне артерије – анатомија и физиологија и патолошке промене

Кисеоник, хранљиве материје и друге супстанце неопходне за потребе мозга преносе се кроз крв. Потребе мозга су трајне и непрекидне, што захтева сталну циркулацију, која би била квантитативно доступна и квалитативно непроменљива.

Крвни судови великог мозга потичу од две унутрашње каротидне и две вертебралне артерије, које су међусобно повезане и чине Willis-ов круг. А. carotis interna снабдева предњи део, а а. vertebralis задње делове мозга.

А carotis communis (АСС) излази из различитих места на аортном луку. Десни АСС је огранак truncus brachiocephalicus-а, од којег се раздваја на висини стерноклавикуларног зглоба и дужи је 4-5 cm од леве АСС, која директно излази из аорте. Ове

артерије у подручју fossa carotica (обично на нивоу горње тироидне хрскавице или четвртог пршљена) су проширене у булбусу и разгранате на унутрашњу и спољашњу каротидну артерију. У 70% случајева, након рачвања, а.carotis interna (АСИ) је постављена латерално од а. carotis externa (АСЕ). У 18% случајева, АСИ се налази иза и латерално, а у 12% случајева налази се иза и медијално од АСЕ.

A carotis externa

АСЕ се протеже у висини од горњег руба тироидне хрскавице до врата мандибуле. На тој висини артерија завршава са две завршне гране а.temporalis superficialis и а.maxilaris. Од стабла АСЕ-а одвајају се 6 бочних грана: а. thyroidea superior, а.lingvalis, а.facialis, а.pharyngea ascendens, а. occipitalis и а. auricularis posterior. АСЕ обезбеђује васкуларизацију целој глави, осим мозга, ока, очне шупљине и унутрашњег уха.

A. carotis interna

АСИ васкуларизује мозак и чуло вида. Након бифуркације, она се пење у парфарингални простор и улази у лобању кроз canalis carotis у пирамиди петрозне кости. Овај субкранијални део је дуг 2-4 cm. Латерално се налази v.jugularis interna, медијално ларинкс и тироидна жлезда, а позади дубоки вратни мишићи. Средњи пречник у вратном делу износи 7-8 mm. Шири је од АСЕ, и од ње се разликује и по томе што од вратног дела нема гране. После цервикалног, следи петрозни сегмент АСИ. Важне су њене интрапертозне бочне гране, јер у случају проксималне оклузије обезбеђује ретроградни проток кроз дистални део АСИ. Супраклиноидални део, односно завршни део, у подручју бочног руба хијазме, рачва се на две завршне гране: а.cerebri media-АСМ и а. cerebri anterior-АСА. Од супраклиноидалног дела, одваја се а.communicans posterior - АСоР и а.ophthalmica-АО (важна артеријска анастомаоза између интра и екстракранијалног снабдевања крвљу). Одређивање ретроградног протока кроз АО говори о високом степену стенозе или оклузији проксималног дела АСИ. У кавернозном делу АСИ је у блиском контакту са III, IV, V и VI кранијалним нервом (23).

A. cerebri anterior

После одвајања од АСИ иде према напред и медијално, изнад n. opticus и на нивоу интрахемисфералне фисуре спаја се са паром са супротне стране, преко а. communicans anterior (АсоА). Даје бројне церебралне кортикалне и субкортикалне гране (најважнија је а.reccurens Heubneri, као и гране за corpus calosum (24). Иригационо подручје АСА обухвата предњу и горњу зону чеоног режња, горњу зону

паријеталног режња, целу унутрашњу страну хемисфере изнад corpus calosum, corpus calosum и део corpus striatum.

A. cerebri media

A cerebri media је главно завршно стабло АСI. Она носи 80% укупног крвног волумена АСI. Са бројним кортикалним гранама васкуларизује већи део možданог конвекситета хемисфере (фронталне, паријеталне, темпоралне и део окципиталног режња). Са дубоким перфорационим гранама снабдева крв сиву масу, путамену и предњи крак capsule interne (међу којима је највећа и најодговорнија за хеморагију a. haemorrhagica cerebri – Charcot (25, 26).

A. chorioidea anterior

То је једна од завршних грана АСI која се јавља близу почетка a.communicans posterior, иде напред и латерално између темпоралног лобуса и pedunculus cerebri, завршавајући у plexus chorioideus-у.

A. communicans posterior

Ова артерија излази из АСI близу оптичког тракта, иде латерално и спаја се са АСР, главном и завршном граном a.basilaris. Вертебробазиларни басен састоји се од a.vertеbralis (AV) и a.basilaris (AB) и њихових грана.

A. vertеbralis

Након одвајања од a.subclavia, a.vertеbralis иде према горе, и на нивоу шестог вратног пршљена улази у foramen transversum. Затим пролази кроз отворе попречних продужетака до другог цервикалног пршљена, затим кроз foramen transversum на атласу, где прави лук и продире кроз дуру и арахноидеу и кроз foramen occipitale magnum улази у задњу јаму лубање. Крећући се поред кливуса, спаја се са супротном AV на граници између понса и možданог стабла, стварајући стабло a. basilaris (24, 25). Из екстракранијалнога дела AV одвајају се гране за спиналне нерве, а из интракранијалних делова - предње и стражње спиналне артерије, које се спуштају према доле, где формирају артеријске сплетове за иригацију кичмене мождине. Понекад се од a.vertеbralis одваја a.cerebellaris inferior posterior.

A. basilaris

A.basilaris се протеже од понто-мезенцефаличног споја. Њене гране су a. cerebellaris superior која се одваја од дисталног дела АВ непосредно пре гранања, а.

cerebellaris inferior anterior, која се одваја од проксималног дела и а. cerebellaris inferior posterior, која се одваја још проксималније од а. basilaris, а понекад може да изађе и из а. vertebralis. Ове гране служе за васкуларизацију малог мозга. Важније бочне гране су arteria auditiva interna и перфорантне гране, а завршне гране су arteriae cerebri posteriores. У одређеном проценту (15-20%), стражње артерије мозга потичу од АСИ. АСР васкуларизује окципитални лобус, доњу и унутрашњу страну темпоралног режња, мождано стабло, corpus callosum, plexus chorioideus и зидове латералне и треће коморе.

1.4. Колатерални проток крви до мозга

Анастомозе крвних судова мозга деле се на екстракранијалне, екстракранијално-интракранијалне и интракранијалне (24, 25).

- екстракранијалне анастомозе: то су анастомозе између појединих грана АСЕ.
- екстракранијално - интракранијалне анастомозе: углавном повезују гране АСИ и АСЕ. Налазе се, углавном, у појединачним кранио-фацијалним шупљинама (orbita, cavum nasi, cavum tympani).
- интракранијалне анастомозе: анастомозе између интракранијалних екстрацеребралних и интрацеребралних артерија, анастомозе између главних стабла Willis-овог круга и анастомозе између грана суседних можданих артерија које су клинички веома значајне. Овде, такође, припадају и колатерале између истоимених артерија леве и десне половине мозга (колатералне гране између АСИ на обе стране).
- колатерална циркулација између ниских и високих делова истог система.

Ефикасност колатералне циркулације зависи од величине лумена крвног суда, као и од хемодинамских параметара, односно величине крвног притиска, просечне брзине, срчаног ритма и васкуларне резистенције. Колатерални проток крви може бити ограничен и неефикасан ако постоје израженије атеросклеротичне промене крвних судова.

1.5. Физиологија крвотока

Мозак је орган са великим метаболизмом и зато, иако представља само 2% укупне телесне тежине одрасле особе, троши 20% кисеоника и 25% глукозе у крви (27, 28). Ове материје које су неопходне за метаболизам мозга, аминокиселине и масне киселине добијају се у мозгу кроз крв, чији је просечни волумен протока око 54 мл / 100 г / мин код одрасле особе (28). Проток кроз заједничку каротидну артерију код одрасле особе је 350мл / мин, а преостала количина од 750-1000мл / мин за цео мозак долази преко вертебралне артерије (26). Проток и потрошња кисеоника и глукозе током година опадају до 30% (26).

Средње време пролаза крви кроз мозак је 8-10 секунди (29). Тако кратко време које је потребно за перфузију целог мозга условљено је великом брзином протока, што је омогућено малом отпорношћу церебралних судова и слабо развијеном мрежом капилара (која је иначе боље развијена у сивој маси 1000 ml/mm³ него у белој маси 220 ml/mm³ (30). Отпорност протока кроз церебралне крвне судове је мала и зависи од дужине крвног суда и обрнуто од попречног пресека. То значи да је отпор утолико већи што је крвни суд ужи (31). Стеноза церебралних крвних судова повећава индекс резистенције, што је параметар повећане отпорности (32).

Артеријски проток крви у артерији мозга је пулсативан и ламинаран. Плазма тече ближе зиду крвног суда, а ћелијски елементи теку централно кроз суд (24, 33, 34). Ламинарни проток у артеријама мозга постаје турбулентан под одређеним условима (при гранању крвних судова под великим углом, аномалијама артерија, пост-стено-тично). На проток утиче и вискозност крви, која се изражава Reynolds-овим бројем, а тај број износи 2000 за први део каротиде, 500 за каротидни сифон (24). Количина крви која протиче кроз мозак зависи од градијента притиска у цереброваскуларном систему (између доводних артерија и одводних вена), који се ствара радом срца. У артеријама мозга износи 100–120 mmHg, на почетку артериола 85 а на крају артериола и на почетку артеријског дела капилара 10 mmHg. Крвни притисак на крају венског дела капилара је 10 mmHg, а у венама просечно износи 5 mmHg, а у широким венама је негативан. То практично значи да перфузија мозга зависи од артеријског притиска (30, 35). Перфузија мозга се одржава у физиолошким границама све док артеријски притисак не падне на 40-60 mmHg, захваљујући механизмима ауторегулације крвотока у мозгу (метаболичка, ауторегулативна, хемијска и неурогена контрола) (30, 34).

Испод 40-60 mmHg, активира се рефлекс исхемије можданог стабла (26).

Притисак од 20 mmHg је критичан када нема више протока (35).

1.6. Аномалије каротидних артерија

Аномалије каротидних артерија сусрећу се у сваком старосном добу, као и у сегментима без изражених атеросклеротичних промена, тако да постоје мишљења према којима они представљају развојни поремећај (36). Сегменти погођени аномалијом предиспонирани су за развој атеросклерозе. Постоје и супротне тврдње да су аномалије уобичајена последица развијених атеросклеротичних промена која доводе до дуго-трајних хемодинамичких поремећаја. Аномалије се могу манифестовати у различитим облицима. Од клиничког значаја најфреквентнији и коректибилни су:

1. Кинкинг (пресавијање) је аномалија која је тортуозна, углови савијања су оштри, у њиховом темену су присутни стеноични феномени, а сегмент између два пресавијања је обично проширен. Аномалија је обично једнострана и видљива на АСГ, неколико центиметара изнад бифуркације (37).

2. Коилинг (намотавање) овде артерија у своме току чини комплетни круг. Уздужна оса сегмената након аномалије преклапа се са осама проксималног артеријског сегмента. Најчешће се налази на АСГ. За кинкинг и коилинг аномалије карактеристично је да се пролазни знаци исхемије мозга јављају када се глава креће напред, у страну и назад, у наглom покрету. Због поремећаја у физиолошком ламинарном току постоје предуслови за развој тромбозе и атероматозе.

3. Анеуризма је ограничено проширење свих слојева на зиду артерије. Може бити урођена или се може развити на терену атероматозног сегмента крвних судова, као и након трауматског, инфективног и другог оштећења артеријског зида. Анеуризме екстракранијалног дела каротидне артерије обично се јављају на њеној бифуркацији и проксималном делу АСГ. Они имају ниску инциденцу, тако да је у једној опсежној студији пронађено 8 анеуризми од 5,000 ангиограма (38). Обично су асимптоматски и перзистирају у облику безболног, пулсирајућег тумефакта врата. Могу изазвати церебралну исхемију као резултат формирања емболуса, тромбозе, дисекције или руптуре.

У свим случајевима аномалије у артеријском зиду долази до промена које се манифестују различитим степеном оштећења његових слојева, посебно унутрашњих еластичних влакана мембране. Често при дијагностиковању анеуризме присутне су атеросклеротичне промене у различитом стадијуму као и промене које су типичне за фибромускуларну дисплазију. Значај урођених аномалија у настанку исхемије мозга потенцирано је ранијим и бржим развојем атероматозних промена у аномалном сегменту. Ређе су аномалије које изазивају фокалну исхемију мозга стварањем тромба

који су извор емболуса. Код аномалија типа пресавијања, могућ је настанак глобалне исхемије мозга упркос одсуству атеросклеротских промена са очуваном функцијом барорецептора. Када је глава у неадекватном положају, лумен артерије на месту пресавијања се потпуно затвара. У проксималном делу савијања долази до повећања вредности притиска који посредовањем барорецептора доводи до смањења системског притиска са свим последицама (36).

Предикациона места за развој атеросклерозе су бифуркација, излази, савијања и артеријске кривине. Атеросклероза је најочљивија у регионима где постоји поремећај нормалног ламинарног протока. Абнормални проток може одиграти кључну улогу како у настанку атерогенезе тако и у развоју акутних компликација плака. Студије у вези са протоком крви показала су зоне високе и ниске брзине са сепарацијом и турбуленцијом (39), али још није постигнут договор о специфичним хемодинамским условима који су погодни за производњу плака. Дистрибуција интималних задебљања и ране атеросклерозе у поређењу са резултатима хемодинамског испитивања, говори у прилог о концепту настајања плакова у зони са малом брзином и места где постоји сепарација протока (40). Сматра се да су специфични хемодинамски услови у зонама сепарације (која се карактерише са протоком у обрнутом смеру и кретањем супротно од струје, али без рецикулације и стазе) доводи до акумулације метаболичких продукта и липида, посебно у спољњем делу каротидног синуса, а постоје и одговарајући услови за агрегацију тромбоцита (41). Неки аутори овај регион називају зоном стазе.

Атеросклероза у подручју главе и врата захвата велике артерије врата и средње интракранијалне артерије, при чему је најизраженија у подручју бифуркације каротидних артерија (42).

Атеросклеротске промене у каротидним артеријама, са променом хемодинамских услова у дужем временском периоду доводе до развоја хроничне прогресивне васкуларне инсуфицијенције. У њеном настанку учешће имају и атеросклерозне промене у интракранијалним сегментима каротидног система. Не постоји корелација између степена стенозе и појаве клиничких симптома и знакова. Могуће је да постоји високи степен стенозе или чак и оклузија без клиничких манифестација. Ризик од исхемијског можданог инфаркта је повећан у случају постојања вишеструких стеноза у вишеструким екстракранијалним и интракранијалним артеријама. Због компензационог протока, сужавање са редукцијом артеријског лумена до 50% не доводи до клиничких манифестација. Стенозе преко 50% обично узрокују пролазне, ретко трајне манифестације исхемије мозга. Перфузија је довољна док се артерија не сузи за 70% од првобитног волумена. На нивоу стенотичне

лезије долази до поремећаја нормалног ламинарног протока крви, повећања отпорности и губитка кинетичке енергије. Шумови изнад места стенозе настају као резултат вртложног струјања, али и због промена у конструкцији артеријског зида. У сегментима изнад и испод стенотичне лезије јавља се градијент притиска, брзина протока се смањује, што ствара услове за агрегацију тромбоцита.

У већини случајева, фокална исхемијска болест мозга јавља се са тромбоемболијским механизмом који се заснива на атеросклеротским променама у каротидним артеријама. Оперативни налази показују да су код 82% пацијената са симптомима и код 5% пацијената са асимптоматском стенозом пронађене улцеративне промене и плакови са крварењем (43).

Стеноза каротидних артерија према дуплекс ултрасонографским критеријумима за оцењивање је класификована као низак степен стенозе 0-50%, умерена стеноза 50-70% и висок степен стенозе > 70% (44).

1.7. Дуплекс ултрасонографија и њена примена као неинвазивна дијагностичка метода у стенози каротидне артерије

Ултразвук и његова примена у неурологији је од великог значаја, посебно у испитивању поремећаја крвних судова. Неинвазивност методе и могућност честих контрола, могућност прегледа поред болничког кревета, богатство података о структурном стању крвних судова и функционално стање хемодинамике мозга учинили су ултразвучну дијагностику једном од најважнијих метода за дијагностику у неурологији (45). Његова примена у дијагностици цереброваскуларних болести је од највеће важности где би резултати требали да учествују у планирању даље дијагностике, одлучивање о врсти терапије и процени ризика за рекурентну исхемију мозга. Метода је од непроцењиве користи у праћењу и евалуацији резултата конзервативног и оперативног лечења каротидних болести. Примена ултразвучне дијагностике је у сталном порасту јер је то техника која је сигурна, безболна, релативно јефтина и веома поуздана. Доплеров ефекат је један од круцијалних физичких карактеристика ултразвука, који омогућава ултразвучну дијагностику динамичких структура и саму процену хемодинамике (46). Састоји се од промене (померања) фреквенције таласа између два покретна тела. Ако се тела приближавају, промењена фреквенција се повећава и обрнуто (47). Емитовани ултразвучни таласи одбијају се од зидова крвних судова и покретних крвних ћелија. На основу разлике у фреквенцији између емитованог таласа и рефлектованог

таласа, израчунава се брзина протока крви. Емитована фреквенција и брзина простирања ултразвука у ткивима су константне величине. Брзина ултразвука је функција фреквенције, а обим емитоване фреквенције зависи од дубине на којој се налази испитивани орган или структура. Пенетрација је боља ако је фреквенција нижа, па се у васкуларној дијагностици препоручују фреквенције од 2–10 MHz. Препоручена фреквенција за каротидне артерије је 4, 5 MHz (48).

Сматра се да би требало да постоји угао од 45 степени између сонде и осе артерије. Свако повећање угла узрокује смањење помака. Током теста је важно да се препоручена константа угла и цео пресек крвног суда покрију емитованим ултразвучним снопом.

Примењују се две врсте таласа: континуирани и пулсирајући (49). Применом пулсирајућих таласа, не испитује се цео лумен артерије, већ узорак жељене величине, чиме се добијају подаци о брзини протока крви. Емитовани снап путује 13 м/сек кроз слој ткива дебљине 1 cm (47).

Проток крви се постиже захваљујући градијентима притиска. Вредност протока је директно пропорционална разлици у притиску и обрнуто пропорционална отпору (50). Највећу отпорност показују артериоле и капилари, а мрежа ових крвних судова је најразвијенија у најдиференциранијим ткивима, која за своју функцију захтевају константно високи волуменски проток, као што је случај са сивом масом мозга. Повећани притисак у крвним судовима доводи до повећања његовог пречника и смањења отпорности. У укупној отпорности, венски систем такође има значајан удео. Колапс вена доводи до повећања отпора у артеријском систему (51). Највећи отпор у судовима са већим пречником постоји на зиду, због чега је брзина протока највећа у средини кроз аксијални или ламинарни проток. Физиолошки тип протока подразумева да се еритроцити крећу у централним зонама крвотока а периферно тромбоцити. Због већег трења, отпор је већи у дужим сегментима. Повећана вискозност крви такође утиче на повећање отпорности.

1.8. Индикације за доплер сонографију каротидних артерија

Резултати великих, рандомизираних студија (ECST – European Carotid Surgery Trial и NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991) указују на ефикасност каротидне ендартеректомије у превенцији инфаркта мозга код пацијената са симптоматском стенозом каротидних артерија (52, 53). Из резултата

се може закључити да пацијенти са стенозом од 0–29% немају користи од хируршке интервенције, за оне са стенозом 30–69%, биланс између ризика и користи од хируршке интервенције је несигуран, али пацијенти са 70–90% сужавања имају значајне користи од каротидне ендартеректомије. Примарни циљ за неинвазивну инвестиацију каротидних артерија је идентификација потенцијално хируршких лезија код пацијената са повећаним ризиком од инфаркта мозга. Уобичајене индикације за екстракранијалну ултрасонографију су следеће:

- асимптоматски каротидни шум, ТИА, РИНД, инфаркт мозга;
- нефокални неуролошки симптоми;
- присуство фактора ризика као што су хипертензија, дијабетес, периферна васкуларна оклузивна болест, обољење каротидних артерија и коронарни by-pass;
- интраоперативни и постоперативни приступ ендартеректомије.

Доплер ултразвучна анализа обухвата структуралну анализу са проценом макроскопског изгледа, структуре зида и пролазност лумена крвних судова уздужних и попречних пресека и хемодинамске анализе, која се заснива на процени доплеровог таласа у време испитивања.

У нормалном сонограму, АСИ показује високи систолни и дијастолни проток, малу пулсатилност и мали отпор. АСЕ показује већу циркулацијску отпорност, снажно пулсира, а дијастолни проток је веома мали. Изнад АСС-а регистровани спектар представља комбинацију описаног са већом пулсатилношћу од АСИ и већим дијастолним протоком од АСЕ. Параметри измерени дуж АСС-а мењају се идући ка бифуркацији, у чијој висини долази до окретања тока и појава турбуленције.

У дифузно атеросклеротичном процесу каротидних артерија, циркулациона отпорност се повећава, континуирани дијастолни проток се смањује, а систолна амплитуда опада. Отпор крвног суда зависи обратно пропорционално од попречног пресека тј. отпор је већи ако је крвни суд ужи. Ламинарни ток постаје турбулентан са појавом малих вртлога у средишту потока. Турбулентни проток јавља се дистално од места изражене стенозе и спектрално је представљен као прекид континуираног таласа уз типичан звук шуштања изнад стенозе (46, 54).

Дводимензионални В-mode приказ омогућује морфолошку анализу атеросклеротичних лезија у зони између интима и адвентиције. Хиперехогена линија зида артерије, дебља од 1 mm, указује на почетне атеросклеротичне промене.

Атеросклеротички плак је приказан као плочасто или циркумферентно задебљање зида крвног суда чији положај и димензије треба квантитативно одредити. Најчешћа локализација атеросклеротичних плакова је на бифуркацији АСС и почетног дела АСI. У раној фази плак има релативно хомогену структуру. Врло често његова је структура комплексна. Слаба ехогеност показује липидни матрикс, крв и коагулуме крви. Везивно ткиво и калцификати најбоље се приказују када ултразвучни сноп пада под правим углом, због чега је њихова структура линеарна и ламеларна. По структури, плакови могу бити хомогени када су у изједначеној структури. Међутим, они су чешће хетерогени када су са мешовитом липо-фиброзном-калцифицираном структуром. Плакови са егзулцерацијом на површини, интраплаковном хеморагијом и тромбозом су компликовани плакови, док су плакови без таквих промена некомпликовани. Сви плакови имају клинички значај јер указују на присуство атеросклеротичног процеса, који узрокује малу или већу стенозу лумена артерије. Међутим, компликовани плакови су од посебног значаја због њихове емболиогености (55).

Атеросклерозне лезије могу се класификовати према својој ехогености (56):

1. ниско-ехогене (фибромасне плаке, интраплаковни хематоми, тешко се откривају и кад су обимни);
2. средње-ехогене лезије типа фиброзних плакова;
3. снажно-ехогене калцификоване структуре које спречавају добар приказ спроводног зида због сенчења.

Изузетно је важна процена структуре, односно састав компликованих плакова. У саставу таквих плакова нискоехогене карактеристике показују хематоме, централне некротичне зоне састављене од липида, растресите строме и протеинских депозита, као и суперпониране тромботичне масе.

Одређивање локализације плака подразумева дефинисање артерије у којој се налази, удаљеност од оријентационе тачке (најчешће бифуркације) и захваћеност обима артерије, делимично или у целини. Дебљина или дужина плака је изражена у mm.

Површина плака је посебно важна за процену. Глатка је, када је интима сачувана а неравна са кратерастим удубљењем, када постоји оштећење интима и егзулцерација плака. Такви плакови су клинички значајни зато што су емболигени, тако да могу изазвати емболију дисталне (церебралне) артерије, најчешће са клиничком сликом ТИА (58). Сагледање површине плака захтева скенирање у неколико равни. Ризик од церебралне исхемије јасно је повезан са степеном стенозе. Поред уздужних пресека, по-

требно је и попречно скенирање, посебно на бочним зидовима. Степен стенозе је изражен као однос пречника у стенотичком сегменту и резидуалног волумена (58). Прихваћено је да хемодинамски значајна стеноза је она која редукује проток за половину физиолошког протока, односно стеноза од 50% или више.

Ултразвучна класификација стенозе комбинује морфолошке и хемодинамске критеријуме, утврђене консензусом током првог и другог међународног скупа одржаног 1994, 1996. у Паризу (59).

Морфолошки критеријуми: дијаметрални однос (то је однос укупног пречника артеријског лумена и минималног пречника стенозе уздужног пресека) и ареа однос (ово је однос између оригиналног лумена артерије и минималног резидуалног трансверзалног пресека).

Хемодинамички критеријуми:

- Директни критеријуми су: максимална систолна и максимална дијастолна брзина /фреквенција (у систоли, вредност од 4 херца идентификује већину стеноза са редукацијом у пречнику више од 50% а вредност од 7 херца идентификује стенозе више од 70%), систолни каротидни однос (треба израчунати између места стенозе на АСС добивеног 3 cm испод бифуркације), спектрално проширивање (најбоље се мери на излазу из стенозе).
- Индиректни критеријуми су једино позитивни код хемодинамичке релевантне стенозе са постстенотичним падом притиска (више од 75% редукације у ареи) и на тај начин се идентификују лезије са утврђеним значајем. Код екстракранијалне евалуације треба узети у обзир асиметрију пулсатилног брзинског спектра у АСС, као и инверзни проток офталмичке артерије, чиме се разликују стенозе умереног степена од стеноза високог степена.

Искуства су показала да евалуација атеросклеротичне лезије није увек праћена повећањем ехогености. Дводимензионални В mode приказ је поузданији у дијагностици лезија које доводе до редукације лумена мање од 50%, док се поузданост повећава са истовременом применом пулсирајућег доплера (60).

Каротидна стеноза узрокована високо ризичним каротидним плаковима је један од водећих узрока инфаркта мозга (61).

Високи ризик од каротидних плакова испитан је у неколико студија, то јест, како степен каротидне стенозе као фактор ризика код пацијената са исхемичним можданим

инфарктом утиче на величину и понављање можданог удара, и установљена је значајна асоцијација између понављања можданог удара и степена каротидне стенозе (61).

Морфолошка класификација атеросклеротичног каротидног плака може се класификовати и према класификацији Gray-Weale Duplex Ultra Sound (DUS) classification:

- тип I – доминантна ехолуцентна плоча са танким ехогеним слојем,
- тип II – ехолуцентне лезије са мањим регионима са заједничком ехогеношћу; честом егзулцерацијом,
- тип III – лезије са доминантном заједничком ехогеном реактивношћу, са малим ехолуцентним областима (мање од 25%); стабилан плак, под условом да луминална страна задржи своју унутрашњост непромењену;
- тип IV – униформна ехогена лезија, одговара хомогеном фиброзном плаку, без знакова интраплаковог крварења или егзулцерације.

Каротидни плакови су даље класификовани према DUS предоперативним резултатима у две подкатегорије:

- нестабилни плакови - типови 1 и 2 према класификацији Grey -Weale; и
- стабилни плакови - типови 3 и 4 према класификацији Grey -Weale (62, 63, 64).

1.9. Инфаркт мозга – епидемиологија, етиологија, патогенеза, клиничка слика, дијагноза и лечење

Инфаркт мозга је дефинисан као развој фокалних неуролошких симптома или глобалних неуролошких симптома који трају дуже од 24 сата од прекида или смањења протока крви у одређеној артерији мозга. Инфаркти мозга чине 80% свих можданих удара.

Годишна инциденца можданих удара у свету је 100 до 300 болесника на 100.000 становника. У развијеним земљама (Западна Европа, САД, Канада) инциденца је мања од 150 болесника, док у земљама у развоју (Источна Европа) инциденца је око 300 болесника на 100.000 становника. Годишна преваленца у свету је 500-900 пацијената на 100.000 становника. Преваленца зависи од инциденце и годишње смртности (65).

У Републици Северној Македонији инциденца инфаркта мозга је 240 пацијената на 100.000 становника или 3.9 пацијената дневно. Годишња преваленца је 640 пацијената на 100.000 становника. Могућа годишња смртност је 64 смртних случајева на 100.000 становника. Најчешће се јављају код одраслих особа старијих од 65 година

75%, средње одрасле особе (45-64 година) 20% и млађе особе (15-44 година) мање од 5%. Чешће се јавља код мушког пола 30% више него код жена. Око 75% исхемичких можданих инфаркта јавља се у подручју унутрашње каротидне артерије (65). Фактори ризика за њихову појаву су: старост преко 55 година (за сваку деценију стопа се удвостручује), артеријска хипертензија, срчана обољења, дијабетес, дислипидемија, пушење цигарета, конзумација алкохолних пића, асимптоматска стеноза каротиде, генетски фактори, хематолошке болести, повећана телесна активност, физичка неактивност и лоши социо-економски фактори (66).

Зачепљење можданих артерија доводи до исхемије и уколико потраје доводи до инфаркта можданог ткива у перфузијској зони компромитованог суда. Величина, локација и облик инфаркта, као и обим повреде ткива, одређује колатерални проток крви. Главни извор колатералног протока је Вилисов артеријски круг. Делимична колатерализација долази преко кортикалне лептоменингеалне анастомозе и мали колатерални проток за дубоко пробојне судове који перфундирају у структурама као што су таламус, базалне ганглије и дубоке беле масе. Такве оклузије које доводе до инфаркта мозга настају услед „in situ“ тромбозе или емболизације из удаљеног извора (срчане муралне тромбе, инфаркт миокарда, болест срчаних залистака и фибрилација коморе). Тромбоемболуси се такође јављају у артеријама, најчешће од атероматозних наслага у каротидним артеријама. Простор снабдевања средње артерије мозга – директан продужетак унутрашње каротидне артерије, најлакше је захваћен емболијским инфарктима. Емболуси се заглављују на местима разградње крвних судова или на местима где постоје стенозе лумена. Мноштво тромботичних оклузија је последица атеросклерозе. Најчешћа места примарне тромбозе су бифуркација аорте, корен средње артерије мозга и оба краја базилартне артерије. Код атеросклеротичних стеноза може се развити наметнута тромбоза, праћена напредним издужењем, фрагментацијом и дисталном емболизацијом тромба.

Са патофизиолошке тачке гледишта, значајан фактор у развоју исхемије мозга је смањење перфузионог притиска у мозгу. Када се регионални мождани крвни ток (рМКТ) смањи за 25-50 мл/ 100г / мин или до 50% од нормалних вредности, долази до физиолошке компензационе фазе са компензаторном ауторегулационом вазодилатацијом артериола у мозгу чиме се повећава волумен крви у мозгу и екстракција кисеоника из артериоларне крви, обично од 40% до 80%. Неуронске функције су нормалне, али је ткиво изложено ризику од исхемије. Када је рМКТ 10–20 ml / 100 g / min, или 20–40%

од нормалних вредности, долази до реверзибилне редукције неуронских функција и реверзибилне исхемије мозга. Ово исхемијско подручје између некротичног језгра инфаркта мозга и здравог ткива је познато као исхемијска пенумбра или пери-инфарктна зона. Ако се исхемија смањи на 0–10 ml / 100 g / min, или 0–20% од нормалног протока крви, јавља се иреверзибилна исхемија мозга. Ако ова редуцирана перфузија траје мање од 1-2 сата, исхемија може бити реверзибилна.

Код исхемичне пенумбре јављају се патобиохемијски поремећаји који смањују концентрацију глукозе и кисеоника и доводе до исхемијске хипоксије. Аеробна гликолиза почиње да се замењује анаеробном. Смањују се високо енергетски концентрисани фосфати (аденозинтрифосфат), а неоргански фосфати и лактати се повећавају, долази до смањења рН, долази до ткивне целуларне и екстрацелуларне ацидозе. Јавља се повећање слободних радикала и едем мозга. У почетку, едем је цитотоксичан. Натријум и вода, као и калцијум, улазе у ћелије, а калијум излази из ћелија и његова концентрација у екстрацелуларној течности се повећава. Због поремећаја крвно-мождане баријере у исхемичној микроциркулацији, екстрацелуларна течност се повећава са водом из крви и појавом вазогеног едема, најизраженије између 3–5 дана инфаркта мозга. Почиње исхемијска биохемијска каскада, али ћелије трпе само функционалне, а не и структурне поремећаје, и налазе се у једној јонској хомеостази. У исхемичној микроциркулацији повећана је и вискозност крви са микроваскуларном парализом и могућност агрегације еритроцита и тромбоцита. Однос језгра исхемије и пенумбре у првом сату инфаркта мозга је симетричан, а након неколико сати некроза се повећава у односу на пенумбру. Пенумбра је динамичан процес и претставља терапеутски прозор који може добро да одговори на тромболитичну терапију, често лимитирану на 3–6 сати од инфаркта мозга. Према патоанатомским променама, некротично ткиво се у наредних 6–30 часова размекшава (енцефаломалија). Између 5 и 10 дана некротично ткиво ликфецира и долази до појаве глијалне реакције. После 2–3 месеца, формира се цистична шупљина (66).

На основу етиолошке класификације Tosta, подтипови možданог удара укључују: атеросклерозу велике артерије (large artery atherosclerosis-LAA), оклузију малих крвних судова (small vessel occlusion – SVO), кардиоемболизам (cardioembolism – CE), možдани удар са другом утврђеном етиологијом и možдани удар са неодређеном етиологијом (67).

Подела možданих инфаркта према величини и локацији Лакунарни инфаркти мозга су најмањи са пречником мањим од 1,5 cm, смештеним у субкортикалној белој

маси и субкортикалне мождане структуре, настали због оклузије пенетранта, паренхиматских артерија, најчешће због болести малих крвних судова. Парцијални су са величином већом од 1,5 cm и најчешће обухватају једну или више грана мождане артерије, најчешће у средњој артерији мозга. Они могу бити кортикални, кортико-субкортикални и субкортикални, а комплетан мождани инфаркт покрива целу територију мождане артерије због оклузије проксималног сегмента. Велики (малигни) када су обухваћене три церебралне артерије, или две од њих, као и оклузија унутрашње каротидне артерије. Инфаркти у граничним циркулаторним зонама. То су инфаркти где се додирују средња артерија мозга и предња, као што се средња додирује са задњом артеријом мозга (66).

Почетак клиничке слике може бити перакутан (клинички симптоми се јављају за неколико секунди или минута) и обично је последица мождане емболије. Акутни развој клиничке слике развија се за више од неколико минута или неколико сати, што указује на атеротромботичну или хемодинамичку етиологију. Флукутирајући развој клиничке слике (након прве симптоматологије, након одређеног временског периода, сати или дана, следи погоршање клиничке слике) је последица реемболије. Најчешће, клиничка слика се брзо стабилизује (60%), онда може прогредирати (35%) или имати флукутирајући ток са раним рецидивом (5%). Прогресија фокалних неуролошких симптома је чешћа код можданих инфаркта у вертебро базиларној циркулацији. Инфаркт мозга се јавља у свако доба дана, али потврђено је да је чешћи пре подне између 6-12 сати, обично након буђења, а касније у касним вечерњим сатима пре поноћи. Озбиљност клиничке слике зависи од неколико фактора. Проксимална опструкција мождане артерије даје велики, потпуни инфаркт мозга са озбиљном клиничком сликом. Дистална опструкција даје парцијално мањи инфаркт мозга и обично лакшу клиничку слику, осим ако је у капсули интерна. Најлакшу клиничку слику даје инфаркт мозга у белој маси можданих хемисфера великог и малог мозга. Фактори ризика и стање колатералне мождане циркулације такође утичу на озбиљност клиничке слике. У клиничкој слици доминира симптоматологија циркулације каротиде 80%, у односу на вертебробазиларној циркулацији (66).

1.9.1. Фокални неуролошки симптоми из мождане циркулације каротиде

Фокално неуролошки контралатерално од стране инфаркта мозга су: хемипареза у 80% случајева и хемиплегија 10% случајева. Најчешће хемипареза је израженија на руци заједно са централном парезом на n. facialis (фациобрахијални тип код инфаркта на територији средње мождане артерије).

Ако је инфаркт мозга у доминантној хемисфери, може доћи до појаве дисфазije и друге кортикалне когнитивне дисфункције апраксије, агносије. Ако је хемипареза озбиљно израженија на нози (крурални тип), лезија се налази у предњој можданој артерији са појавом спастичног синдрома. Хемипареза је праћена смањењем површинске осетљивости (хемихепестезија 70%). Ретко је хемихипестезија праћена доминантним болним синдромом, континуираним или интермитантним, спонтаним или надражаје. То је резултат исхемијске таламопатије услед инфаркта мозга. Хемианопсија у клиничкој слици се јавља када окципитална кортикална лезија захвати задњу мождану артерију. Атаксична хемипареза се јавља када је лезија у кортико темпоро понто церебралним путевима. Хемихиперкинетики синдром са или без хемипарезе ретко се јавља када васкуларна лезија нарушава везе између корпус калосум и медијалне стране фронталног лобуса

Фокални неуролошки симптоми хомолатерално на страни инфаркта мозга су: девијација очних булбуса, или главе, чија је девијација обично присутна кратко време 2-3 дана. Хорнеров синдром је врло чест. Хатчинсонова зеница је озбиљан синдром који указује на субтенторијалну унквалну хернијацију.

Фокални неуролошки симптоми из доминантне хемисфере: Кртикалне когнитивне дисфункције су специфичне. Дисфазија, ређе афазија је обично моторна или сензомоторна, праћена дисграфијом и дислексијом. Постоји и могућност диспраксије говора, гутања, као и појаве дисгнозе боја.

Фокални неуролошки симптоми из недоминантне хемисфере карактеришу десетине когнитивних кортикалних дисфункција. Хемидисгноза се често јавља код пацијентата са тешким неуролошким дефицитима када пацијент игнорише његов неуролошки дефицит. Асоматогнозија је када пацијент има потешкоћа у оријентацији лево десно од његовог тела. Стање виднопросторне дезоријентације је релативно често када се пацијент не може оријентисати и вратити у своју собу. Видно просторно занемаривање када пацијент занемарива видне, слушне и соматосензорне стимулансе. Апраксија код облачења и конструктивна апраксија, акутно конфузно стање и интелектуални дефицит

када је смањена невербална меморија са смањеним разумевањем емоција, хумора, сарказма сопственог и туђег говора (66).

1.9.2. Дијагноза и дијагностичке методе код инфаркта мозга

Патоанатомски и топографски тестови су засновани на анамнези, неуролошком статусу, компјутеризованој томографији мозга чији налаз зависи од величине, локализације и трајања инфаркта мозга. Мождани инфаркт се сматра хиподензном зоном која се не потенцира након давања интравенског контраста. Налаз компјутеризоване томографије је позитиван у првих 24 сата у 30–50% случајева, најраније након 2 сата од почетка инфаркта, максимално присутан 3–10 дана у 70–90% случајева. Веома рани индиректни знак исхемије је фокално изједначавање кортикалних бразди, смањење јасне границе између сиве и беле масе и асиметрија Силвијеве фисуре, посебно ако је исхемија у регији средње мождане артерије. Овај налаз указује на могућност озбиљног екстензивног инфаркта мозга. Рани развој јасне и велике хиподензности указује на иререверзибилно исхемијско оштећење са високим ризиком хеморагичне трансформације. Компјутеризованом томографијом током инфаркта мозга може се пратити погоршање или побољшање стања. Након 3 недеље од почетка инфаркта мозга, дензитет је скоро исти као и цереброспинални ликвор (ствара се шупљина испуњена течностима). Ако инфаркт мозга покрива читаву васкуларну област једне или више великих артерија мозга, може указивати на болест великих артерија (атеросклерозу или кардиоемболију). Мали лакунарни инфаркт код базалних ганглија или беле мождане масе обично се односи на болест малих крвних судова (артериосклероза или хипертензивна васкуларопатија). Компјутеризована томографија не открива инфаркт мозга мањи од 5 mm. Контрастно средство се обично даје када компјутеризовани налаз није јасан и постоји сумња да постоје АВ малформације, неоплазме или апцеси. Компјутеризована томографија може искључити или потврдити присуство интрацеребралног крварења или субарахноидалну хеморагију.

Етиопатогенетски тестови обухватају лабораторијска испитивања крви са рутинским анализама (гликемија, производи деградације, липиди, електролити, хематокрит), кардиолошка испитивања са ехокардиографијом и доплер ултрасонографијом, као и магнетна резонантна ангиографија и компјутеризована ангиографија, која открива могуће стенозе каротидних артерија или стеноза артерије у вертебробазиларној циркулацији (68).

1.9.3. Диференцијална дијагноза инфаркта мозга

Диференцијална дијагноза можданог инфаркта укључује: акутне васкуларне болести у правцу интрацеребралне хеморагије, субарахноидалне хеморагије, хипертензивне енцефалопатије и спонтане епидуралне или субдуралне хематоме, експанзивне интракранијалне болести као малигне неоплазме, краниocereбралне трауме, неуроинфекције, неуроимунолошка обољења, метаболичко-токсиколошке енцефалопатије, епилепсију и психогена обољења (68).

1.9.4. Опште и специфичне терапијске мере код инфаркта мозга

Опште терапеутске мере састоје се од хоспитализације пацијента. У просеку 10-20% пацијената се лечи на одељењу интензивне неге са ургентним мерама побољшања оштећених виталних функција, нормализацијом респирације, обезбеђивањем слободних дисајних путева и кардиореспираторне функције. У почетку, најбоље је одржавати крвни притисак на 160/90 Hgmm, јер побољшава перфузију мозга стенозираних артерија и колатералну циркулацију одржавањем адекватног регионалног крвотока мозга у пенумбри где је ауторегулација крвотока нарушена и постоји микроваскуларна стаза. Лечење хипогликемије и хипергликемије, нарочито ако је гликемија изнад 10 mmol/l. Регулација поремећене електролитне равнотеже и ацидобазног статуса, као и смањење хиперпирексије и регулација диурезе уз одговарајућу катетеризацију.

Специфичне терапеутске мере укључују реканализацију оклудираних артерија са тромболитичким лековима (ТЛЛ). Примена тромболитичких лекова интравенозно омогућава лизирање тромба са реперфузијом исхемијске области мозга. Рано успостављање рециркулације у оклудираној артерији смањује оштећење исхемичне пенумбре са редукцијом неуролошког дефицита. Индикације су акутна оклузија каротидних артерија у прва 4 сата, а за артерије у вертебробазиларној области до 12 сати. Неопходно је локализовати место оклудираних артерија применом компјутеризоване томографије са компјутеризованом ангиографијом, мониторинг пацијента и праћење активираних парцијалног тромбoplastинског времена, протромбинског времена и стопе међународне нормализације INR. Контраиндикације су било која врста можданог крварења, анеуризме, АВ малформације, тешке трауме у претходних 14 дана, гастроинтестинално и уринарно крварење током претходног 21-ог дана, крвни притисак изнад 185/110 mmHg, употреба антикоагулантне терапије са INR већим од 1,7, смањеним бројем тромбоцита мањим од $100 \times 10^9/L$, гликемијом мањом од 2,7 mmol/l и

већом од 22 mmol/l. Метаанализе пацијената показале су реканализацију у 60%, а преживели су имали значајно побољшање од 34%, минорно од 18%, без побољшања 30%, погоршање од 18% (Наске и сор, 1998, Jauch и сор, 2002). Нуспојаве су интрацеребрална хеморагија у 20% са смртношћу од 3-10%.

Парентералн антикоагулантна терапија подразумева примену хепарина и нискомолекуларних хепариноида који инхибирају фактор IIa (тромбин), Ха, IX и X са пратећом блокадом конверзије фибриногена у фибрину са утицајем активности тромбоцита и агрегације тромбоцита. Хепариноиди имају мању ефикасност у односу на хепарин, али делују дуже и имају мање нуспојава у смислу хеморагијске трансформације исхемијске регије и крварења. Индикације су кардиогена емболија, атријална фибрилација, вештачке валвуле, инфаркт миокарда. Орални антикоагуланси су кумарински препарати који инхибирају витамин К и нарушавају синтезу фактора коагулације: II, VII, IX, X. Индикације су исте као и за парентералне антикоагулансе.

Антитромбоцитни лекови су инхибитори агрегације тромбоцита и имају превентивни ефекат. Ацетилсалицилна киселина је најчешће коришћени лек који инхибира производњу циклооксигеназе, инхибира тромбоксан А2 и лимитира адхезију тромбоцита и агрегацију зида артерија и вена. Други антиагрегациони препарат је клопидогрел који је антагонист ангиотензин-дифосфат рецептора, инхибира везивање аденозин дифосфата за одговарајуће рецепторе тромбоцита, утичући на гликопротеински комплекс тромбоцита GpIIb-IIIa, који су најважнији рецептори за фибриноген.

Хемореолошки лекови утичу на побољшање хипервискозног синдрома присутног у микроциркулацијској стази исхемијске пенумбре. То укључује пентоксифин који смањује вискозност крви, смањује повећану концентрацију фибриногена и смањује агрегацију еритроцита и тромбоцита и тиме побољшава перфузију у микроциркулацији у исхемијској пенумбри. Лек инхибира ензим фосфодиестеразе у еритроцитима повећавајући аденозин монофосфат и аденозин трифосфат, повећавајући тако њихову флексибилност. Лек инхибира фосфодиестеразу која је везана за тромбоцитну мембрану, а смањењем синтезе тромбоксона смањује агрегацију тромбоцита. Неуропротективни лекови су антиоксиданси слободних радикала кисеоника који се у условима исхемије мозга производе у повећаној концентрацији. То укључује витамин Ц, Е, А, Б и пирацетам као аналог гама аминокиселине главни инхибитор неуротрансмисивера који је у изразитој равнотежи са ексцитаторним неуротрансмисиверима (глутаматом). Смањује прогресију ћелијске смрти (апоптоза) у исхемијској пенумбри.

Лечење повишеног интракранијалног притиска врши се употребом антиедематозне терапије, посебно у акутној фази када исхемија мозга има помпресивно понашање због едема мозга у првих 3 до 5 дана када је едем максимално изражен. Да би се појачало његово дејство, може се комбиновати са антихипертензивима са диуретичким ефектом.

Хируршко лечење се састоји из каротидне ендартеректомије и перкутане транслуминалне ангиопластике у присуству каротидних стеноза са или без стентирања, као и декопресивне хемикраниотомије (68).

1.10. Степен каротидне стенозе као фактор ризика за инфаркт мозга

Високо ризични плакови имају следеће карактеристике: велико некротично језгро богато липидима, интраплаковна хеморагија и руптура фиброзне капе (62, 70, 71).

Неколико студија је испитивало степен каротидне стенозе као фактор ризика за инфаркт мозга, при чему је доказана сигнификантна корелација између инфаркта мозга и степена каротидне стенозе (61, 69).

Студија Alagoz и сар. (2016) потврдили су чињеницу да је степен каротидне стенозе важан индикатор појаве инфаркта мозга. Истовремено, показана је повезаност између степена каротидне стенозе и волумена инфаркта мозга, односно како се повећава степен каротидне стенозе, тако се повећава и волумен инфаркта мозга, што је у корелацији са NIHSS резултатом.

Докази све више показују да каротидни атеросклеротски плакови са карактеристикама високог ризика, као што су велика некротична језгра (LRNC), богата липидима, унутрашње крварење (IPH) (70), или разградња тумора (FCR) (71) су значајно повезани са исхемијским можданим инфарктом.

Остаје нејасно да ли каротидни плак утиче на величину исхемичног можданог инфаркта без претходног познавања стенозе (72), да ли су већина високоризичних лезија у корелацији са стенозом (73) и да ли су карактеристике лезије директно повезане са величином лезије церебралног инфаркта и тежином инфаркта.

У студији Saam et al. 21,7% пацијената са стенозом каротидних артерија 16-49% развило је компликоване плакове: дефинисано као присуство IPH, FCR или калцијумовог нодула (74).

У студији Донга и сарадника (75) документовано је присуство интраплаковне хеморагије у 8,7% пацијената са 0% стенозом у каротидним артеријама.

Недавно је доказано да у каротидним артеријама са <50% стенозе, 98,2% и 28,6% имају LRNC и IPH (76). Овај феномен се може објаснити хипотезом позитивног ремоделирања (77).

Утврђено је да осетљиви плакови узрокују формирање тромбоемболичне и узастопне исхемијске догађаје, без обзира на степен луминалне стенозе (78).

Друге студије имале су за циљ да процене ризик од будућих можданих удара. Резултати су показали да су промене у белој маси значајан фактор ризика за све врсте можданог удара. Однос између промене беле материје и будућег можданог удара приписује се дифузној демиелинизацији беле масе, вероватно због напредне фазе атеросклерозе. Ботс и сарадници показали су да су лезије беле масе повезане са атеросклерозом и каротидном артеријом. Закључили су да идентификација каротидне стенозе нема посебан утицај у спречавању рецидивног можданог инфаркта (79, 80).

Стога су композицијске карактеристике плака и стабилност каротидних плакова релевантне за предвиђање ризика од можданог удара. Постоје више студија које показују да су симптоматски каротидни плакови улцерирани, мање организовани и хеморагични (81), док су калцифициране плоче у мањој мери повезане са симптомима можданог удара и ТИА (82, 83).

У недавној студији, Freilinger и сарадници закључили су да криптогенетски мождани удар може бити делимично повезан са каротидном артериосклерозом (83). Овај резултат показује да повезаност ризика можданог инфаркта са атеросклеротским променама у каротидној артерији може бити корисна. Када се повећа степен каротидне стенозе, волумен инфаркта расте и инфарктни волумен позитивно корелира са NIHSS вредностима.

1.11. Степен каротидне стенозе и повезаност са когнитивним оштећењем

Стеноза каротидних артерија и задебљање интимо-медијалног слоја (ИМС) одраз су различитих степена тежине атеросклеротичног процеса. Подаци из литературе показују да је задебљање ИМС повезано са когнитивним оштећењем и код индивидуа које нису имале инфаркт мозга (84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91).

Каротидна стеноза је присутна код 75% мушкараца и 62% у жена старости 65 година, преваленција $\geq 50\%$ стенозе у овој популацији је 7% код мушкараца и 5% код жена (92). Оклузивна каротидна болест је одговорна за 15-20% свих исхемијских лезија (93).

Преваленца и инциденца когнитивног оштећења, као што је деменција, убрзано расте са напредовањем година, што доводи до огромног социоекономског оптерећења (94).

Поред тога, благи когнитивни поремећај (БКП), представља синдром са повећаним ризиком за развој деменције. Процењује се да 15% до 42% људи у добу од 65 година имају БКП, и да 5% до 15% ових пацијената годишње могу да развију деменцију (95,96).

Недавно је описана повезаност супклиничке атеросклерозе са когнитивним опадањем и прогресијом у смислу развоја деменције. Мерена је повећана дебљина каротидног интимо-медијалног слоја са ултрасонографијом која је маркер за атеросклерозу и снажан индикатор будућих васкуларних догађаја (97). Показало се да је овај маркер релевантан у повезаности са когнитивним оштећењем.

Међутим, и даље постоје контроверзе око кардиоваскуларних болести (CVD) и фактора ризика са когнитивним падом. Стога, студија која је испитивала повезаност између кардиоваскуларних фактора ризика, укључујући и задебљање интимо-медијалног слоја и будући ризик клинички дијагностикованог БКП или деменције, посебно код старијих особа, показује високу преваленцу кардиоваскуларних фактора ризика.

У Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KloSHA) студији анализирана је повезаност између CVD фактора ризика и ризика од БКП и деменције током 5 година, код старијих особа. У петогодишњу евалуацију укључено је 448 испитаника за праћење когнитивних функција, међу којима су кардиоваскуларни фактори ризика и задебљање интимо-медијалног слоја као маркери нађени код 353 испитаника. Користећи неуропсихолошко тестирање, анализирани су когнитивне функције, а узет је у обзир и начин живота пацијената (пушење и конзумирање алкохола). Анализирани су биохемијски параметри, гликемија, липиди, деградациони производи, као и примена ултрасонографије за мерење интима медија слоја. Ова студија је показала да је веће задебљање интимо-медијалног слоја повезано са већом прогресијом когнитивне дисфункције и деменције након петогодишњег праћења старијих субјеката.

Недавне студије такође указују да је асимптоматска каротидна стеноза повезана са лошим резултатом у неуропсихолошком тестирању, чак и када постоји мањи степен стенозе (98, 99, 100).

Свака шеста особа има когнитивно оштећење пре акутног инфаркта мозга (101). Стога, откривање фактора ризика ствара могућност да се превенира развој когнитивног оштећења. Истраживања су показала да цереброваскуларна болест игра важну улогу у когнитивној дисфункцији или деменцији код пацијената без очигледне историје ин-

фаркта мозга (102). Као један од фактора васкуларног ризика за когнитивно оштећење и деменцију, помиње се каротидна атеросклероза што је изазвало обилне расправе и истраживања у последњих неколико година, на основу претклиничких, неуропатолошких, неуровизуалних, физиолошких и епидемиолошких студија. Недавне студије су указале на улогу каротидне атеросклерозе, не само као примарног узрока когнитивног оштећења, већ и као додатног узрока за развој деменције у оквиру Алцхајмерову болест (АБ) и других неуродегенеративних болести (103, 104, 105, 106).

Дебљина каротидних интима-медија, плака и стеноза одређених ултразвуком одређена је као неинвазивна метода за дијагностику каротидне атеросклерозе. Овај преглед има за циљ да опише однос између каротидне атеросклерозе и когнитивне функције користећи каротидни плак, дебљину интимо-медијалног слоја и стенозу као биомаркера код пацијената без можданог удара и да даље илуструје улогу атеросклерозе у напретку когнитивног оштећења без инфаркта мозга.

Ниво дебљине интимо-медијалног слоја показао се као добар независни индикатор когнитивног оштећења код средовечних пацијената (107, 108, 109).

У студији Framingham Offspring, каротидна стеноза $\geq 50\%$ била је повезана са већим оштећењем егзекутивних функција (111). Студија о асимптоматској стенози каротиде и когнитивним функцијама показала је да је асимптоматска каротидна стеноза повезана са укупним когнитивним оштећењем без обзира на познате факторе васкуларног ризика и пацијенти са стенозом имали су горе резултате у домену учења, меморије и брзине обраде података. Студија је укључила 1975 учесника без можданог удара и деменције и показала је да дебљина унутрашње каротидне артерије, али не и заједничке каротидне артерије, може утицати на вербално и невербално памћење (108).

У мултиетничкој студији Dallas Heart Study, субклиничка атеросклероза је минимално повезана са каснијом когнитивном функцијом средовечних пацијената (110).

Chinese cross-sectional study (111) код средовечних испитаника и старијих одраслих особа показала је да дебљина каротидног интимо-медијалног слоја има јаку везу са глобалном когнитивном функцијом, посебно код старијих и пацијената са нижим нивоима образовања, што је у складу са студијама спроведеним на популацији у западно европским земљама, као што је INVADE студија (112), Rotterdam студија (113) и Cerebrovascular Helty Study (114).

Повећана дебљина интимо-медијалног слоја може бити узрок специфичног оштећења когнитивних домена, укључујући и егзекутивне функције, пажњу и памћење (115).

У једној од група Балтиморске лонгитудиналне студије старења, код особа без васкуларних и неуролошких болести, дебљина каротидног интимо-медијалног слоја може предвидети убрзано когнитивно оштећење, посебно у домену вербалне и невербалне меморије, као и вербалног флуентности, и егзекутивних функција (116).

Пацијенти са тежим степеном стенозе каротидне артерије су увек имали нижи резултат на кратком испитивању когнитивног статуса у поређењу са групом са благом до умереном стенозом каротидне артерије (50-70%) (117,118).

Пацијенти са билатералним каротидним стенозама имали су горе резултате у домену егзекутивних функција, пажње и памћења него пацијенти са унилатералном каротидном стенозом. Разлика у когнитивним функцијама код пацијената са стенозом леве и десне каротидне артерије није била значајна у високим нивоима стенозе, док је код нижих нивоа стенозе уочена лошије когнитивно функционисање код пацијената са левом каротидном стенозом него код пацијената са десном каротидном стенозом (118).

Пацијенти са каротидном стенозом често имају суптилне когнитивне проблеме, али нису довољно изражени да утичу на свакодневне активности (119). Међутим, БКП узрокован стенозом каротидних артерија може довести до касније деменције. Сматра се да је каротидна стеноза у корелацији са општим когнитивним оштећењем (120). Разлике у специфичним когнитивним доменима могу бити последица разлика између испитиваних популација, избора когнитивних тестова и аналитичких приступа.

1.11.1. Каротидни плакови и когнитивна оштећења

Каротидни плак, његов састав и серолошки биомаркери осетљивости могу се користити за предвиђање ризика когнитивног оштећења. Укупна површина каротидног плака је дефинисана као збир свих површина плака (91, 121, 122).

Студија која је укључивала ултрасонографску процену спроведену на 75 пацијената, укључујући симптоматску и асимптоматску каротидну атеросклерозу, показала је да је каротидни плак имао јаку везу са когнитивним падом, посебно са брзим когнитивним падом (123).

Надаље, недавне студије које укључују асимптоматске атеросклеротичне субјекте код којих се користио ултразвук са повећаним контрастом за квантификацију плака, утврдиле су да су неоваскуларизација унутар плака, турбулентни проток крви и еластична својства зида крвних судова важни за развој плака (124, 125).

Студија асимптоматских пацијената са значајном (>60%) стенозом каротидних артерија показала је да пацијенти са повећаним максималним латералним притиском на плак имају слабије резултате у решавању задатака за једноставне моторичке способности и сложене моторне/егзекутивне функције (124). Међу пацијентима без можданог удара и присуством нестабилног рањивог плака, постојала је снажна веза са смањеном когнитивном функцијом, посебно са психомоторном брзином, пажњом, менталном флексибилношћу, али је мањи утицај био на вербалну меморију (126).

1.11.2. Цереброваскуларна дисфункција и когнитивна оштећења

Цереброваскуларна функција укључује цереброваскуларне залихе и церебрални проток крви (127).

Смањење глобалне церебралне перфузије узроковане каротидном атеросклерозом, посебно високим степеном стенозе унутрашњих каротидних артерија, може изазвати дисфункцију мозга и транзиторно или трајно пореметити когницију (128).

Смањење церебралног крвног протока од 40–50% може смањити мождану активност и изазвати когнитивну дисфункцију. Повећана дебљина каротидног интимомедијалног слоја, смањена еластичност каротидне артерије, смањена церебрална ауто-регулација (129), доводи до смањене интракранијалне артеријске перфузије, што смањује брзину протока крви кроз сужени лумен крвног суда, а све то је повезано са променама у белој маси (130).

Од могућих механизма за оштећење беле мождане масе, није укључена само хипо-перфузија мозга, већ и оштећење неуронске трансмисије и неуронско преживљавање (131, 132, 133). Ово нарушено неуронско преживљавање и оштећена нервна регионална функција узрокована нарушавањем цереброваскуларног протока, у корелацији су са слабијим когнитивним перформансима код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом (106).

Поред тога, оштећена цереброваскуларна дисфункција може да допринесе развоју лакунарних инфаркта мозга, који се могу детектовати магнетном резонанцијом високе резолуције. Такви лакунарни мождани инфаркти могу довести до суптилног когнитивног оштећења, као што је мнестичка дисфункција.

Каротидна атеросклероза је независни васкуларни фактор ризика за когнитивно оштећење код пацијената који нису доживели инфаркт мозга. Чини се да је каротидна атеросклероза од великог значаја за почетак, али и за прогресију когнитивне дисфункције.

Она не само да може суптилно нарушити општу когнитивну функцију, већ и оштетити специфичне домене когниције, као што су памћење, моторне функције, визуелна перцепција, пажња и егзекутивне функције. Каротидна атеросклероза погоршава когнитивну функцију оштећивањем структурног и функционалног интегритета мозга.

Могући механизми когнитивног оштећења проузроковани атеросклерозом анализирани су на више начина:

Прво, каротидна атеросклероза може довести до хипоперфузије мозга, тј. цереброваскуларне дисфункције, лакунарних инфаркта и атрофије смањењем цереброваскуларне перфузије снижавањем лумена крви и смањењем брзине протока крви.

Друго, каротидна атеросклероза може узроковати проинфламаторно стање и метаболичку дисфункцију уз присуство патогених инфламаторних фактора који такође могу довести до когнитивног оштећења.

Треће, болести малих крвних судова, као што су микроинфаркти, лезије беле масе и лакунарни инфаркти узроковани микроемболусима, дају нам нове идеје о механизмима који су укључени у поремећај когниције.

Међутим, неки истраживачи и даље сумњају у директну корелацију између каротидних болести и васкуларног когнитивног оштећења код пацијената без инфаркта мозга. Према њиховом мишљењу, атеросклероза је системска инфламаторна болест у целом телу. Каротидна атеросклероза, која се лако испитује ултрасонографијом, само нас подсећа на стање интракранијалне васкуларне болести, која је директан узрок когнитивног оштећења а не сама болест каротида. Ипак, знање о изолованом ефекту асимптоматске каротидне атеросклерозе на когнитивне функције је ограничено зато што ови пацијенти имају истовремене васкуларне факторе ризика као потенцијални фактор за васкуларно когнитивно оштећење.

Присуство кардиоваскуларних фактора ризика у средњим годинама, као што су хипертензија и дијабетес, је основа за когнитивно оштећење (134) и деменцију у старијој животној доби (123, 135, 136).

Докази потичу из студија старијих одраслих особа, укључујући Rotterdam Study. Ова студија јасно доказује да деменција има дугу претклиничку фазу која указује на потребу проучавања фактора ризика и когнитивних функција много година пре клиничке дијагнозе болести (137, 138).

Ако се субклиничка атеросклероза рано у животу идентификује као важна детерминанта когнитивне функције, њено спречавање или потенцијално смањење може довести до одлагања когнитивног пада старења и појаве деменције у средњој старосној доби.

Serhan и сарадници, 1998. истраживали су однос између каротидне стенозе и когнитивне дисфункције код пацијената са исхемијским можданим инфарктом. Резултати из студије су показали разлику у MMSE код пацијената са степеном стенозе <70% и пацијентима са степеном стенозе >70%, што указује на то да су пацијенти са акутним исхемијским можданим ударом имали озбиљније когнитивно оштећење. Познато је да је стенозна каротидна болест у корелацији са опадањем когнитивне функције код пацијената без можданог удара. Поред тога, друга студија је показала да је дебљина интима медије каротидне артерије повезана са когнитивном дисфункцијом код пацијената са атеросклеротичним плаковима (Auregin и сарадници, 1996).

Талели и сар. (2004) наводе да су когнитивни поремећаји од 1 године након инфаркта мозга били независно повезани са дебљином интимо-медијалног слоја каротидне артерије.

Интересантно је да је недавна студија показала да је когнитивна дисфункција у корелацији са тешком стенозом десне каротидне артерије (Yue и сарадници, 2016а).

Насупрот томе, Auregin и сарадници. (1996) је показао да су каротидни плакови повезани са когнитивним падом само код мушкараца. Поред тога, дијабетес мелитус, срчане болести, артеријска хипертензија и пушење су у корелацији са когнитивним падом (Desmond и сарадници, 2000; Elwood, Pikerling, Baer, Galaxer, 2002; Knopman и сарадници, 2001; Рао, 2002) али у овој студији не постоји значајна корелација између употребе алкохола, употребе дувана, пола, нивоа образовања, брачног статуса, атријалне фибрилације, дијабетеса, хипертензије, коронарне артеријске болести, хиперхолестеролемије и кардиоемболизам код болесника са ниским или високим степеном стенозе каротидне артерије.

1.12. Процена когнитивне функције

Термин когнитивни дефицит односи се на губитак једне или више когнитивних функција. Различите когнитивне функције повезане су са различитим неуронским мрежама / анатомским регионима у мозгу. Савремена когнитивна неуропсихологија у спрези са когнитивном психологијом изумела је софистициране методе за процену различитих когнитивних функција.

У клиничкој пракси, најчешће коришћени скрининг тест остаје Mini-mental state examination (MMSE) (139). Овај инструмент (са максималним резултатом од 30);

упркос неколико недостатака, обично се користи за стратификацију озбиљности когнитивног оштећења и деменције.

MMSE

Нема когнитивног поремећаја	25–30.
Благи когнитивни поремећај	21–24.
Умерени когнитивни поремећај	20–10.
Тежак когнитивни поремећај	<10.

Проширивањем MMSE развијен је и Addenbrooke's cognitive examination (ACE-R) тест (140).

Addenbrookes cognitive examination (ACE-R)

Табела 1. Доња граница нормалних когнитивних функција (cut-off scores) за укупни скор ACE-R и субскорови према годинама (50–59, 60–69, 70–75), показујући средњу вредност минус два стандардна одступања (140).

Узраст	Едукација	Σ ACE-R	Пажња/ оријентација	Памћење	Флуентност	Језик	Визуо- спацијални
50-59	12.7	86	17	18	9	24	15
60-69	12.9	85	17	19	8	21	14
70-75	12.1	84	16	17	9	22	14

Препоручују се два cut-off, 88 за скрининг и 82 за истраживачке сврхе.

Нема когнитивног поремећаја ACE-R > 90/100

Благи когнитивни поремећај ACE-R: 80–90 / 100

Почетна деменција ACE-R: 65–76 / 100

Умерена деменција ACE-R: 35–64 / 100

Тешка деменција ACE-R < 35/100

Модерна неуропсихологија користи бројне тестове за процену различитих когнитивних функција које контролишу различити региони мозга. Постоје неуропсихолошки тестови који су дизајнирани да тестирају индивидуалне домене. Током протеклих 10 година, постојао је консензус да су традиционални неуропсихолошки домени (као што су пажња, учење, памћење, језик, решавање проблема и размишљање) прешироки и тешко повезиви са специфичним регионима мозга.

У студији Џонстон и сарадника оцењиване су особе које нису имале историју кардиоваскуларних болести (98). Било је испитано 4006 десноруких мушкараца и жена ≥ 65 година без историје можданог удара или транзиторног исхемијског напада (ТИА). Стеноза унутрашње каротидне артерије дијагностикована је дуплекс ултрасонографијом. Такође је извршено и снимање магнетном резонанцом. Модификована MMSE је коришћена за когнитивну процену. Когнитивно оштећење је дефинисано као резултат мање од 80 од могућих 100 поена. Овај тест првенствено мери когнитивну функцију у доминантној церебралној хемисфери.

Студија је показала да је висок степен ($\geq 70\%$) стенозе леве унутрашње каротидне артерије повезан са когнитивним оштећењем и когнитивним падом током теста. Оваква значајна корелација није уочена у стенозама са десним стаблом. Корелација леве каротидне стенозе са когнитивним оштећењем уочена је чак и код учесника без доказа о церебралном инфаркту на магнетној резонанци. Горе наведена запажања подржавају идеју да асимптоматска каротидна стеноза може бити независни фактор ризика за когнитивно оштећење и пропадање.

Лакунарни инфаркти мозга могу посредовати између каротидне стенозе и когнитивног оштећења. Лакунарни инфаркти су били чешћи код пацијената са асимптоматским каротидним стенозама у поређењу са контролама (99).

Претпоставља се да се тихи мождани инфаркт може појавити код 15–19% пацијената са асимптоматском стенозом (141). Не само тихи мождани удар, већ и промене у белој маси играју улогу. Постоји веза између броја каротидних плакова и перивентрикуларних лезија на белој маси. Постоје докази да су лезије беле масе укључене у патогенезу когнитивног оштећења. Два важна механизма укључена у когнитивно оштећење повезано са каротидном стенозом, било са или без присуства тихог инфаркта мозга, су емболизација и хипоперфузија.

Аргументи против емболизације као главног механизма когнитивног оштећења у каротидној стенози укључују запажања из студије Тромсо (99) где су когнитивна оштећења код пацијената са каротидним стенозама била независна од васкуларних лезија детектованих магнетном резонанцом. Међутим, микроемболизација не мора нужно да доведе до појаве лезија на МР, а хипоперфузија мозга може бити последица каротидне стенозе (142).

1.12.1. Каротидне интервенције и когнитивне функције

Неколико студија је показало побољшање, друге не показују промене, а треће показују пад неуропсихолошких постигнућа након СЕА. Систематски преглед 28 студија о утицају СЕА након когнитивног функционисања (143) показао је да је у већини, тј. у 16 студија, примећено побољшање когниције након операције, док није било промена у 11, а у једној студији је примећено и погоршање.

Корист од операције најчешће је виђена у тестовима вербалне флуентности и меморије. Когнитивно побољшање је много боље ако је временски интервал између СЕА и процене дужи.

У петогодишњем праћењу 1659 пацијената са асимптоматским каротидним стенозама, није било разлике у средњим резултатима MMSE између оних који примају медицинску терапију и оних који су подвргнути каротидној ендартеректомији (144).

Neuer et al. је користио неуропсихолошке тестове за процену 120 пацијената који су подвргнути каротидној ендартеректомији за симптоматску или асимптоматску стенозу и открили да је око 80% њих имало пад на једном или више тестова, док је 60% имало више побољшаних резултата након болничког лечења (145). Процент добијених резултата испитивања био је нижи у почетку, а резултати теста су били виши у следећим испитивањима током 5 месеци. Пад когнитивних перформанси уочен је најчешће у тестовима вербалне меморије, док се најчешће побољшање когнитивних способности види у домену егзекутивних и моторичких функција.

Фактори који су утицали на когнитивно оштећење укључују старију доб, дијабетес, гојазност, предоперативни број моноцита и присуство алела АРОЕ $\epsilon 4$ (146, 147, 148).

Што се тиче механизма укључених у когнитивне промене повезане са каротидним интервенцијама, побољшање когнитивног функционисања након каротидне андартеректомије може се очекивати због смањења емболизације и побољшања хемодинамике. Смањење когнитивне функције након СЕА било је повезано са повишењем серумског нивоа протеина S100B, маркера смрти глијалних ћелија, што указује на појаву церебралне повреде (149).

1.13. Конституционални фактори ризика:

узраст, пол, позитивна породична анамнеза

1.13.1. Узраст

Узраст има доминантан утицај. Све док лезија не достигне критичну величину да изазове оклузију или стенозу крвног суда, атеросклеротични процес, иако прогресиван, обично није клинички манифестован. Тако је уочено је да у узрасту између 40 и 60 година учесталост инфаркта повећана пет пута. Ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести код мушкараца старијих од 45 година и жена старијих од 55 година прогресивно расте с годинама, а разлог за то је вероватно последица константне прогресије и кумулативне природе атеросклеротског процеса (150, 151, 152).

Стопа смртности расте сваке деценије. Инциденца која је повезана са узрастом је приближно иста у различитим деловима света. Приближно 30% пацијената са можданим ударом има око 65 година.

1.13.2. Пол

Према Framingham студији, ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести у доби од 70 година је три пута већи за мушкарце и један пут већи за жене, што значи да се у свакој деценији ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести повећава за 2–3 пута (153).

Према полу, инциденца можданих удара код мушкараца је већа него код жена. Преваленца је такође била већа код мушкараца него код жена. Смртност код мушкараца је такође већа него код жена.

Добро је познато да женски пол током фертилног периода има нижи фактор ризика за кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести као резултат естрогенских хормона (154).

Мушки пол, према бројним истраживањима, представљен је као фактор ризика за чешћу појаву кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, у поређењу са женама истог узраста (155, 156).

После менопаузе код жена се драматично повећава ризик од кардиоваскуларних болести као резултат смањења естрогенских хормона (156). Међутим, у студији Huleeu и сарадника, третман естрогеном није смањио инциденцу кардиоваскуларних болести у жена у постменопаузи (157). Истовремено, ниво биомаркера оксидативног стреса брзо се повећава код жена у постменопаузи, а то повећање може бити повезано са већим

ризиком од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести код старијих жена у поређењу са мушкарцима (158, 159).

Алтернативно, заштита од појаве кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести може се приписати релативно вишим концентрацијама липопротеина високе густине (HDL-холестерол) него у мушкараца истог узраста.

1.13.3. Позитивна породична анамнеза

Објављени резултати из Reykjavik Cohort студије потврђују да је позитивна породична историја повезана са око 75% већим ризиком од превремене кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести код мушког пола, а код женског пола око 84% (160).

1.13.4. Гојазност

Гојазност је мултифакторијална хронична болест дефинисана као вишак телесне тежине са абнормалним вишком телесне масти која је повезана са повећаним ризиком од кардиоваскуларног и цереброваскуларног морбидитета и морталитета (161). Гојазност учествује у процесу оксидативног стреса због повезаности са повећаном ендотелном липидном пероксидацијом, оксидацијом LDL холестерола, што је предуслов за развој и прогресију процеса атеросклерозе (162).

Према студији Willet-а и сарадника, пораст телесне масе од 5-8 кг повећава ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести за 25% (163).

1.13.5. Одсуство физичке активности

Бројне епидемиолошке студије су показале да одсуство физичке активности, као независни фактор, два пута повећава ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести (164).

1.14. Васкуларни фактори ризика за атеросклеротске промене у крвним судовима и стеноза

1.14.1. Артеријска хипертензија

Хипертензија је дефинисана као стање где је СКП већи од ≥ 140 mmHg, а ДКП је изнад ≥ 90 mmHg, или ако је пацијент под сталном терапијом антихипертензивима (36). Хипертензија има релативни ризик за појаву инфаркта мозга са преваленцом од 25-

40%, која зависи од старости и пола, и повећава релативни ризик за 4-5 пута од нормотензивне популације (165, 166, 167).

Крвни притисак је комплексна карактеристика која покрива интеракцију између више генетских и фактора околине који утичу на две хемодинамске варијабле: минутни волумен срца и периферни васкуларни отпор. Минутни волумен је под утицајем крвног волумена, а периферни отпор је углавном регулисан на нивоу артериола и под утицајем нервних и хормонских импулса који изазивају вазоконстрикцију (ангиотензин II и катехоламини) и вазодилатацију (кинини, простагландини и азотни оксид). Остали локални фактори као што су рН и хипоксија су такође укључени. Бубрези и надбубрежне жлезде су регулатори крвног притиска. Бубрези утичу на периферни отпор натријумске хомеостазе преко ренин-ангиотензинског система. Ренин је протеолитички ензим који се лучи из јукстрагломеруларних ћелија миоепителних ћелија које окружују гломеруларне аферентне артериоле. Низак крвни притисак резултира смањеном стопом од гломеруларне филтрације са повећаном ресорпцијом натријума из проксималних тубула и секреције ренина. Ренин катаболизира ангиотензиноген у ангиотензин I, а од њега ангиотензин II, који подиже крвни притисак повећавајући периферни отпор и повећавајући волумен крви стимулишући излучивање алдостерона из надбубрежних жлезда. Есенцијална хипертензија се јавља у 95% случајева. Секундарна хипертензија се јавља у 5% случајева због бубрежних, ендокриних или кардиоваскуларних болести. Управо промене у бубрежној хомеостази натријума и промена у структури зида крвног суда, леже у основи есенцијалне хипертензије. Хипертензија као фактор ризика убрзава процес атеросклерозе са хроничним артеријским ендотелним повредама. Моноцити и Т-лимфоцити из крви а касније и тромбоцити који ослобађају фактор раста који иницира пролиферацију глатких мишићних ћелија из медија крвних судова (168), припајају се на ледирани ендотел. Повезана је са два облика болести малих крвних судова: хијалинском артериосклерозом и хиперпластичном артериосклерозом.

1.14.2. Шећерна болест

Шећерна болест повећава ризик од инфаркта мозга 2–4 пута.

Шећерна болест или дијабетес је дефинисан као поремећај метаболизма са различитом етиологијом коју карактерише стање хроничне хипергликемије праћено поремећајем у метаболизму угљених хидрата, масти и протеина као резултат дефектне секреције инсулина, инсулинске резистенције или обоје (169).

У овом комплексном метаболичком поремећају, повећава се оксидативни стрес са ендотелном дисфункцијом, васкуларном глатком мишићном дисфункцијом, повећаном функцијом тромбоцита и коагулацијом што ће на крају резултирати вазоконстрикцијом, инфламаторном функцијом и тромбозом и довести до појаве атеросклерозе и прераног појављивања кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести (170,171).

Дијабетес повећава екстрацелуларну и интрацелуларну кетоацидозу која оштећује неуроне и глијалне ћелије. Хипергликемија инхибира интрацелуларни поврат глутамата и аспартата, који су ексцитаторни неуротрансмитери и имају екстрацелуларну концентрацију у исхемији. Ови трансмитери се повећавају у екстрацелуларној течности и доприносе продуженом умирању ћелија – апоптози. Као хемијско метаболички фактор ризика, убрзава атеросклерозу са континуираним оштећењем епитела крвних судова, смањује флексибилност еритроцита и повећава вискозност крви повећањем концентрације фибриногена и коагулационих фактора VII и VIII. Напредак атеросклерозе хронично смањује проток крви у мозгу и мождану васкуларну ауторегулацију. Код бола са инфарктом мозга у акутној фази нађена је хипергликемија у око 30% која је обично реактивна и транзитрна. Око 60% пацијената са дијабетесом има артеријску хипертензију (168).

Слободни радикали генерисани оксидативним стресом углавном су укључени у патогенезу компликација код пацијената са дијабетесом. Протеини и липиди су примарни цели за оксидативни стрес. У једној студији на Ramakrishna и Jaiikhani (172), доказано је да хипергликемија изазива хиперпродукцију слободних радикала кисеоника и на тај начин повећава оксидацију протеина, оксидацију липида и смањује антиоксидантни статус изражен кроз антиоксидантне ензиме (SOD, CAT, GPX). Важна разлика у плазма концентрацији укупног антиоксидантног статуса уочена је код пацијената са инсулин-зависним дијабетесом типа 2 (DM typ2). Налази ове студије су показали да је дијабетес, услед промењеног метаболичког стања оксидације-редукције, погодан за узимање терапијских доза са антиоксидансима, како би се смањиле компликације код таквих пацијената.

Инциденца васкуларних болести је већа код пацијената са дијабетесом, а то је углавном због повећане активности слободних радикала. Главни фактори који доприносе повећаном оксидативном стресу су повећана неензимска гликозилација, аутооксидативна гликозилација и метаболички стрес који настају услед промена у енергетском метаболизму, промена у сорбитолском путу, промена нивоа инфламаторних медијатора, статуса антиоксидантног система одбране и локализовано оштећење ткива као ре-

зултат хипоксије и исхемијске реперфузионе повреде. У серуму пацијената са акутним инфарктом миокарда и дијабетесом нађени су повишени нивои продуката оксидативног липидног оштећења, а њихово присуство је у корелацији са развојем компликација (172, 173, 174).

1.14.3. Хиперхолестеролемија

Хиперхолестеролемија је стање када је укупни ниво холестерола ≥ 5.2 mmol/l. Пацијенти са хиперхолестеролемијом су дефинисани као они који имају ниво холестерола изнад ≥ 5.2 mmol/l и који имају историју хиперхолестеролемије или су на терапији статинима (168). Липопротеини оксидирају деловањем слободних радикала произведени од макрофага и ендотелних ћелија. Тако оксидовани липопротеини се фагоцитозирају од макрофага стварајући пенасте ћелије. Оксидирани холестерол стимулише ослобађање фактора раста и цитокина и на тај начин изазива дисфункцију ендотела (175).

1.14.3.1. non-HDL холестерол

Разлика између укупног и HDL холестерола је non-HDL холестерол. Састоји се од: липопротеина богатих триглицеридима (VLDL и IDL), LDL холестерола и свих липопротеина који садрже аполипопротеин В за кога се зна да значајно корелира са експресијом атеросклерозе и имају значајну улогу у настанку будућих коронарних догађаја (176,177,178).

Када постоје поремећаји у метаболизму липопротеина, повећава се број липопротеинских комплекса, нарочито аполипопротеина В, који ступају у реакцију са ендотелним ћелијама, повећавају трансендотелијални прелаз липопротеина и циркулишућих моноцита у интими крвних судова и на тај начин се повећава број макрофага и фаворизује процес атеросклерозе. Истовремено, они такође учествују у повећаној оксидацији липопротеина (179,180).

Бројна истраживања су показала да је non-HDL холестерол бољи прогностички фактор од укупног нивоа триглицерида, а и бољи прогностички фактор за смрт од LDL холестерола (193) односно да је стопа коронарне смртности уско повезана са non-HDL него са LDL холестеролом (181).

1.14.3.2. HDL холестерол

Главна улога HDL холестерола је у процесу одстрањивања холестерола из екстрахепатичких ткива и пренос до јетре где се излучује у жучи као слободни холестерол или у облику жучних киселина.

HDL холестерол има антиатерогена својства која се у савременом концепту процеса атеросклерозе манифестују као антиоксидативна или антиинфламаторна својства, што је доказало више студија (182, 183, 184).

Има заштитну улогу јер учествује у блокирању упалног процеса, смањујући ефлукс холестерола у макрофагама који се налазе у интими крвних судова и на тај начин смањује стварање пенастих ћелија. Такође смањује оксидацију LDL холестерола што је неопходан процес за покретање процеса атеросклерозе. У новије време показало се да има улогу у синтези азотног оксида, који има улогу у стабилизацији ендотелне функције (185).

Према великом броју студија (186, 187, 188) низак HDL холестерол је независни фактор ризика повезан са појавом и прогресијом КАБ-а. Инциденца КАБ-а опада са повећањем концентрације HDL холестерола у крви, а према истраживању Assmann и Schulte, сматра се да свако смањење HDL холестерола за 1 mg/dL повећава ризик од КАБ-а за 2-3% (189).

HDL се сматра једним од најважнијих заштитних фактора против атеросклерозе. Заштитна функција HDL-а приписује се његовом активном учешћу у обратном транспорту холестерола. Бројна група студија и клиничка испитивања потврдила су повезаност између ниског HDL-а и повећаног ризика од коронарне срчане болести (190).

Према студији Ambrose и сар. концентрација LDL-холестерола је у позитивној корелацији док је HDL -холестерол у обрнутој корелацији са развојем срчане болести. У својој студији открили су да пушачи имају значајно већи серумски холестерол, триглицериде LDL нивоа, а HDL је нижи код пушача него код непушача (191).

1.15. Хипертриглицеридемија

Триглицериди (TG) су сачињени од три дугачка ланца масних киселина који су повезани са једним молекулом глицерола. Смештени су у масном ткиву и као саставни део липопротеина: хиломикрони, VLDL, IDL и њихови остаци.

Њихова атерогеност се састоји у чињеници да су липопротеини богати TG -ом мале величине честица, на тај начин олакшавајући њихову инфилтрацију у интиму

зида артерије. Њихова атерогеност је такође истакнута и због њихове способности конверзије у ЛДЛ честице (192).

Претходне студије су потврдиле да су виши нивои TG у крви независни фактор за инфаркт миокарда и будуће коронарне догађаје, укључујући смрт. Oberman-ова студија је показала да раст TG у крви за 1 mmol/L повећава ризик од цереброваскуларних и кардиоваскуларних болести за 32% код мушкараца и 76% код жена (193) на тај начин показујући узрочну везу између нивоа TG и појаве и прогресије кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести.

1.16. Болести срца

Срчане болести као независни фактор ризика повећавају појаву можданог удара за два до четири пута више у односу на популацију без срчаних болести. Преваленца срчаних болести је 10–20% становништва. Водећи фактори ризика за срце су атријална фибрилација, присуство механичких валвула, митрална стеноза и прележан инфаркт миокарда. Смањена срчана контрактилност, срчана аритмија даје хемодинамичке поремећаје циркулације мозга (смањен минутни волумен срца, поремећена брзина циркулације крви) са смањењем регионалног можданог крвног тока са потенцијалом за оклузију артерија мозга услед кардиогене емболије, што изазива мождани удар (168).

1.17. Пушење

Пушење као независни фактор ризика повећава ризик од можданог удара 3–4 пута. Релативни ризик је већи код жена пушача него код мушкараца. Релативни ризик од можданог удара повећава се троструко код пушења 20 цигарета дневно и 5–6 пута када се пуши више од 20 цигарета дневно. Пушење је обично повезано са хипертензијом и узрокује повећање концентрације фибриногена, повећану вискозност крви, агрегацију тромбоцита, као и појаву вазоспазама (168).

Постоји низ доказаних клиничких механизма који код пушача доводе до брже и прогресивније цереброваскуларне и кардиоваскуларне болести: ендотелна дисфункција, повећана периферна резистенција, вазоспазам, повећана прокоагулабилност, тј. повећани фибриноген, активност тромбоцита кроз повећану агрегабилност и адхезивност тромбоцита, итд. Пушење је узрок неравнотеже про-оксиданса-антиоксиданата која доводи до оксидативног стреса, праћеног повећаном пероксидацијом липида

и вазомоторним дисфункцијама што на крају доводи до кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести (194).

У новије време постоји значајно поверење да престанак пушења смањује ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, као и ризик од будућих нежељених догађаја код пацијената са већ доказаним кардиоваскуларним и цереброваскуларним болестима, поткрепљено већим бројем студија (195, 196).

1.18. Употреба алкохола

Употреба алкохола повећава ризик од možданог удара 1–4 пута. Експесивни унос алкохолних пића може изазвати висок крвни притисак, пароксизмалну тахикардију и аритмију. Алкохолизам повећава факторе коагулације крви, триглицериде, повећава атероматозу крвних судова и доводи до артеријске емболије и појаве možданог удара или транзиторне исхемијске атаке.

Mukamal-ова студија показала је да умерена конзумација алкохола такође утиче на пораст нивоа HDL-холестерола у крви, за који знамо да има протективно дејство (197).

1.19. Когнитивне функције

Одређена истраживања показала су да се когнитивно оштећење након možданог удара јавља са преваленцом од 20% до 80%, зависно од разлике између земаља, раса и дијагностичких критеријума као и од локализације.

Неуроанатомске лезије изазване možданим ударом у стратешким регионима мозга као што су хипокампус и лезије у белој маси доприносе патогенези когнитивних оштећења након možданог удара.

Когнитивне функције укључују оне психолошке функције који су у највећем проценту укључене у обраду информација добијених преко чулних органа, као што су перцепција, памћење и мишљење. Кроз сложене анатомске физиолошке и биохемијске процесе, перцепције селекују, примају, организују и класификују спољне стимулусе, док се памћење односи на кодирање и похрањивање истих стимулуса, а размишљање концептуалном реорганизацијом стечених информација даје адекватан одговор у облику језичког и визуелно-спацијалног понашања или моторичке активности (198).

Организација когнитивних функција укључује две хемисфере, леве претежно у језичким функцијама као што су фонетика, аналитика, дискретна темпорална анализа и говор, док десна хемисфера са својим визуелно спацијалним функцијама, као што су

хилистика, синтетика, форма, перцепција форме и спацијална оријентација. Стимулирајућа и интегрисана активност две хемисфере пружа комплементарну когнитивну стратегију за обраду информација различитих модалитета. Они функционишу и независно и интегративно, тако да код одређених оштећења мозга неке сложене апстрактне функције могу бити сачуване, а друге оштећене (199).

Примарне информације се чувају у централном нервном систему на нивоу синапсе. Капацитет складишта је огроман. Меморизација почиње врло брзо каскадом неурохемијских догађаја који доводе до промене неурона. Краткорочно и дугорочно, декларативно и недеklarативно памћење и епизодична и семантичка меморија се разликују. Различите димензије меморије (време, место, сензорна перцепција, одговор или афект) чувају се у различитим регионима мозга. Стимулација везана за учење активира моздане регије попут амигдалног кортекса, што заузврат активира хипокампус, каудално јездро, зоне које контролишу декларативну и недеklarативну меморију.

1.19.1. Свест

Свест као психичка функција је стање у коме је присутна свесност о себи и окружењу, односно укупност свих психичких процеса у датом тренутку. Свест омогућава човеку да обавља све психолошке функције јер је то основа добре перцепције, јасног размишљања, доброг просуђивања и пажње.

Нормалну свест карактерише:

- Јасно доживљавање себе и сопственог искуства (аутопсихичка оријентација). Субјект познаје своје генералије, одакле долази, шта ради, препознаје људе око себе и њихов идентитет.
- Јасно присуство у доживљавању окружења, времена и простора (алопсихичка и спавио-темпорална оријентираност). Процењује се знање особе о стварном времену у којем се налази (месец, седмица или дан) и место на којем се налази. Поремећај оријентације обично сугерише органски поремећај.
- Истрајност у синтези, односно разумевање динамике свих ових односа.
- Трајност прекинута само дубоким сном.

Након низа експерименталних студија, Морози и Магун (1949), указали су на ретикуларну формацију мозданог стабла као најважнији фактор у људској свести, посебно његов асцедентални део (ARAS). Простире се рострално према диенцефалону и према кортексу теленцефалона. За појаве спавања одговорни су спојеви који се налазе

у доњем делу ретикуларне формације који садрже јездро солитарног вагуса и одређене групе које се налазе у предњем делу хипоталамуса- деактивациони ретикуларни десцендентни систем (DRDS) (198).

1.19.2. Учење

Учење према Моргану и Кингу (1971) је релативно трајна промена у понашању која је резултат искуства и рада. Иако према Стефановићу (200), то је прогресивна и релативно трајна промена појединца створена под утицајем околине и узрокована потребама променљиве јединке. Већина психолога разликује три начина учења: понављање, са асоцираним одговорима са једним одређеним подражајем и проматрање понашања социјалног модела. То се одвија кроз три главна процеса: неасоцијативни, асоцијативни и инструментални.

Према садржају, учење може бити вербално и моторно. Вербално се односи на учење садржаја који се изражава језичким симболичким системом, стварањем асоцијација између елемената целине које треба научити. Успех у учењу вербалног материјала зависи од смислености материјала, посвећености и мотивације за учење, организације учења, физичких услова у просторији. Моторно учење састоји се од понављања појединачних покрета у складу с просторним временским обрасцем. Користи се за учење моторичких способности и навика (220).

1.19.3. Памћење и меморија

У когнитивној неуропсихологији памћење се обично дефинише као пријем, обрада, чување примљених информација и њихово касније позивање. Памћење може бити краткотрајно и дугорочно и разликује се и у капацитету пријема и у дужини задржавања информација.

1. Краткорочна меморија се одвија у две фазе: ултракраткотрајна меморија и краткотрајна меморија. Ултракраткотрајна меморија је облик сензорне меморије у којем се сензорне информације чувају веома кратко време. Омогућава формирање слика и селекцију информација које су означене као важне за појединца. У овој се фази меморија одвија путем непосредних утисака од свежих слика за још увек актуелна искуства. То је транзитна зона до осталих трајних форми меморије. Краткотрајна меморија траје дуже од претходне и представља средиште свих активности у информативном про-

цесном систему. Карактерише је ограничен капацитет (у просеку око 7 информација). Браун наводи пример телефонирања и памћења телефонског броја који смо већ заборавили након телефонирања (1958).

2. Дугорочно памћење траје недељама, месецима и годинама. Капацитет дугорочног складиштења је огроман и обично покрива већину животног века субјекта и модификује се током живота.

Свако памћење повезано је с неким фундаменталним атрибутима, као што су простор, време, чулна опажања, одговори и емоције.

Мождане структуре повезане са памћењем и учењем су хипокампус посебно за свежа сећања. У процесу учења и памћења стварају се нове синаптичке везе (John C. Eccles, 1970) које повећавају синаптички пренос, нарочито у хипокампаалним регионима, где је најчешћи преносник ацетил холин. Са старењем се когнитивни капацитет смањује. Хипокампаална формација је веома осетљива на различите директне и индиректне лезије или промене, нарочито хипоксичне (198).

1.19.4. Мишљење

Мисао је когнитивни процес којим се комбинује старо искуство, али на нови начин, успостављајући неки нови однос између појава. Размишљање има неколико важних карактеристика: ментални процес који је усмерен на операције са знаковима и симболима који омогућавају продубљивање односа, то је детерминиран процес идеја са симболичким садржајем вођен проблемима и задацима које треба решити. У основи мисаоног процеса је постојање одређеног задатка. Настаје само у случајевима када постоји мотив који задатак чини актуалним и потребним за решавање. Својства која карактеришу мишљење су ширина, дубина, критичност, еластичност, доследност и брзина мишљења. Операције мишљења су компарација, анализа, синтеза, апстракција, конкретизација, индукција (доношење закључка о целини на основу појединачних података) и дедукција (доношење закључка о одређеним појединачним својствима на основу општег знања).

Мисаони процес користи асоцијативне везе, а претходно искуство помаже у решавању података.

Једна од важних карактеристика размишљања је његов непрекинути однос према говору, који, према многим ауторима, представља облик и алат размишљања јер доприноси његовом унапређењу, развоју и обогаћивању (201).

1.19.5. Говор

Говор се посматра као средство комуникације у којем субјект који формулише вербалну изјаву учествује с једне стране и с друге стране субјект који ту изјаву перципира и прима. Говор је такође средство организовања сопствених психичких процеса. Говор има три главне функције: комуникативну, експресивну и репрезентативну (201).

1.19.6. Пажња

Пажња је подстакнута од стране спољних околности, опште стање организма и интересовање субјекта. Постоји добровољна (активно уз помоћ воље, субјект усмерава пажњу ка одређеном циљу) и невољна (пасивно одређени догађај нагло привлачи пажњу субјекта, без претходне жеље и посебне сврхе) пажња. Одлике које карактеришу пажњу су обим (способност за истовремено усмеравање психичке енергије ка одређеним појавама), тенацитет – доследност (способност усмеравања психичке енергије према одређеним појавама или предметима на дуже време) и вигилност – флукуација (способност усмеравања пажње на нове предмете и појаве). Најједноставнији тест испитивања пажње је Бурданов тест где се од пацијента тражи да подвуче одређена слова у одређеном тексту. А боља модификација је Whipple-ов тест где испитаник мора повезати низ слова која су насумице повезана (202).

1.20. Упални фактори који су најчешће укључени у инфламаторну реакцију

Инфламаторни механизми су укључени у атеросклеротични процес, тако да одређивање инфламаторне активације такође може бити корисно у процени ризика код пацијената са болешћу каротидне артерије (203).

Фактори упале који су најчешће укључени у инфламаторне реакције су:

1.20.1. Фибриноген

Фибриноген је гликопротеин који се синтетизује у јетри. За време коагулационе каскаде дејством тромбина се претвара у фибрин. Фибрин се веже за фактор 13 и формира коагулум. Фибриноген омогућава пролоиферацију фибринобласта и подстиче ангиогенезу, омогућавајући тако реваскуларизацију ткива. Његов ниво у крви повећава се као одговор на системску упалу и повреде ткива. Повишени нивои изазивају плазмо-

протеинску хипервискозност, што може довести до тромбозе и можданог удара. Референтне вредности су 1, 7-4 g/l (168).

1.20.2. Ц-реактивни протеин

Упала је присутна у свим фазама атерогенезе и уско је повезана са стварањем и руптуром атеросклеротских плакова. Иако су бројни системски маркери упале повезани са атерогенезом, показало се да је Ц-реактивни протеин најосетљивији. То је пентамерски протеин откривен пре више од 70 година. Игра велику улогу у урођеном упалном одговору преко опсонизирањем бактерија и активацијом комплемента. Када се локално синтетизује у атеросклеротичној интими, може такође да регулише локалну адхезију ка ендотелу и тромботска стања. Оно што је најважније, снажно и независно предвиђа ризик од инфаркта миокарда можданог удара и болести периферних артерија, чак и код, наоко, здравих појединаца (сл. 10-5). Иако не постоје директни докази да снижавање Ц реактивног протеина смањује ризик од кардиоваскуларних болести, престанак пушења, губитак тежине и физичка активност смањују вредности Ц реактивног протеина. Статини имају исти ефекат без обзира на њихов утицај на холестерол (204).

Хронична инфламација, која је главна компонента у настанку атеросклерозе и њеном развоју, повезана је са концентрацијама Ц реактивног протеина као маркера за кардиоваскуларни ризик (205, 206, 207, 208, 209).

Ц-реактивни протеин је протеин који се налази у крвној плазми. Његова вредност се повећава 1000 пута у акутној фази упале. Састоји се од 5 идентичних полипептида повезаних нековалентним везама. Он је хепаталног порекла и повећава се након секреције интерлеукина 6 од стране макрофага и Т лимфоцита (240). Веже се за мртве ћелије и на тај начин омогућава активирање комплементарног система путем C1Q комплекса који врши лизу ћелија. Референтне вредности су 2–10 mg/l (168, 210).

У акутним инфламаторним стањима и бактеријским инфекцијама његова концентрација се креће између 50–200 mg/l.

1.20.3. Фактор некрозе тумора алфа

Развој ефикасног имуног одговора укључује лимфоидне ћелије, упалне ћелије и хематопоетске ћелије. Сложене интеракције између ових ћелија посредоване су групом протеина званих цитокини да би означили њихову улогу у комуникацији између ћелија. Цитокини су регулаторни протеини мале молекуларне тежине или гликопротеини

који су излучени од стране белих крвних зрнаца као одговор на разне надражаје. Цитокини се везују за специфичне рецепторе на мембрани циљних ћелија, стимулишући сигналне путеве који на крају мењају генетску презентацију циљних ћелија. Осетљивост циљне ћелије на одређени цитокин одређује се присуством специфичних мембранских рецептора тако да показују врло висок афинитет једни са другима и допиру до високих ћелијских сигнала. Цитокини показују плеоптопна својства (различно дејство на различите циљне ћелије), редувантност (када више цитокина има сличне функције), синергију, антагонизам и степенасти подстицај.

Фактор некрозе тумора алфа је цитокин, који се такође назива кахексин, који учествује у системској инфламацији. Синтетизира се од макрофага и Т лимфоцита.

У акутној фази инфламаторног процеса појачава експресију адхезионих молекула на ендотелним ћелијама крвних судова, што појачава експресију Е селектина, ендотелног адхезивног молекула који се селективно веже на адхезијске молекуле неурофила. Учествује у регулацији имуних ћелија као што су макрофаги и ендотелне ћелије које производе хемокине, што заузврат доприноси приливу неутрофила повећавајући адхезију на ендотелне ћелије крвних судова. Повећавају фагоцитну активност макрофага као и појачано ослобађање литских ензима у ткивне просторе (210).

Фактор некрозе тумора алфа игра важну улогу у развоју хроничне упале. Макрофаги активирани интерфероном алфа подстичу повећану транскрипцију гена некротичног фактора алфа и повећавају репликацију информационе РНК за фактор некрозе тумора алфа. Ова два ефекта доводе до повећане производње тумора некротичног фактора алфа, а у комбинацији са интерфероном гама, синергистички повећавају хронични упални одговор (210).

Инхибира апоптозу и инфламацију директним цитотоксичним ефектом на неке ћелије тумора инхибирајући и туморогенезу и вирусну репликацију. Подстиче оксидативни стрес првенствено у митохондријама на два начина апоптозом и фагоцитозом (211).

Подаци из литературе показују да инфламаторни цитокин ТНФ алфа игра кључну улогу у поремећају циркулације великих и малих крвних судова, и *in vivo* и *in vitro* (212).

Повећани ТНФ алфа у циркулацији индукује производњу ROS (реактивних врста кисеоника), изазивајући ендотелијалну дисфункцију у многим патофизиолошким стањима.

2. ЦИЉ

Због актуелности и високе преваленце каротидне стенозе (> 50%) која износи 3,4% код жена и 4,2% код мушкараца, као и повезаност са когнитивним оштећењем код пацијената са и без можданог удара, неопходно је развити проспективну студију која може потврдити ову повезаност.

Због контрадикторних литературних података различитих аутора који су пронашли везу између асимптоматске каротидне стенозе и когнитивног оштећења и осталих који нису нашли повезаност, тема је актуелна и савремена и укључује испитивање бројних фактора ризика и њихову корелацију са појавом асимптоматске каротидне стенозе и когнитивних оштећења.

На одељењу за неурологију Клиничке болнице у Штипу свакодневно се сусрећемо са проблемом стенозе каротидних артерија и можданих удара, као и са променама когнитивних функција код ових пацијената. После пажљиве анализе научних истраживања у Републици Северној Македонији и Републици Србији и објављене литературе, утврдила сам да до сада није урађено проспективно истраживање о утицају атеросклеротичких промена и фактора ризика на когнитивни статус код пацијената са асимптоматском стенозом каротидних артерија.

Циљ овог истраживања је утврђивање утицаја атеросклеротских промена и фактора ризика на когнитивни статус пацијената са асимптоматском стенозом каротидних артерија.

3. ХИПОТЕЗЕ

Хипотеза 0

Когнитивни статус код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом није у корелацији са стенозантним променама каротидне артерије.

Хипотеза 1

Когнитивни статус код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом корелира са степеном стенозе каротидних артерија.

Хипотеза 2

Когнитивни статус код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом корелира са васкуларним факторима ризика.

Хипотеза 3

Когнитивни статус код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом корелира са вредностима упалних маркера.

Хипотеза 4

Когнитивни статус пацијената са можданим ударом је лошији од оних са асимптоматском каротидном стенозом.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Студија је била проспективна и анализирана је укупно 180 пацијената подељених у 3 групе, старости 50–70 година:

1. Пацијенти са стеноичним променама различитог степена, али без симптома (без транзиторних исхемичних атака или можданог инфаркта).
2. Група пацијената са симптоматским стеноичним променама (транзиторни исхемични атак или мождани инфаркт).
3. Контролна група пацијената са главобољом и вертигинозним тегобама са уредним налазом каротидних артерија.

Писмени пристанак добијен је од свих пацијената или њихових породица.

Инклузиони критеријуми:

- присутност фактора ризика за цереброваскуларне болести;
- унилатерална и билатерална стеноза каротидних артерија;
- присуство и одсуство можданог удара;
- присутност симптома главобоље или вертигинозних тегоба.

Ексклузиони критеријуми:

- присутност афазије;
- интрацеребрално крварење или друге болести;
- васкуларне малформације;
- тумори, апсцеси;
- мултипла склероза,
- мождани удар чија је тежина према NIHSS бодовању већа од 15.

Одређивање потенцијалних коваријаната

Подаци о демографским и клиничким карактеристикама (старост, пол, употреба алкохола и цигарета и историја болести) добијени су из историје болести. Процењено је постојање хипертензије, дијабетеса, хиперхолестеролемије. Анализирана је и фармаколошка анамнеза, односно узимања антихипертензива, статина и антидијабетичке терапије.

Циркулирајући нивои инфламаторних маркера (TNF- α) одређени су узорком венске крви узетом из кубиталне вене и одређени су стандардном имуноанализом.

Стандардни параметри упале (СЕ, ЦРП, фибриноген, крвна слика, леукоцитарна формула) такође су одређени путем узорка венске крви узете из кубиталне вене.

Ултразвучна екзаминација

Присуство каротидне атеросклерозе процењено је коришћењем В-mode ултрасонографијом са сондом од 7,5 MHz према протоколу Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (213). Ултразвучни преглед обухватао је скенирање заједничких каротидних артерија, бифуркацију каротиде и прва 2 cm унутрашње каротидне артерије. Измерена је дебљина ИМС, мерено у mm. Критеријуми за категоризацију артеријске стенозе дефинисани су као: нема стенозе, низак степен стенозе (0–50%), умерена стеноза (50–70%) и висок степен стенозе (> 70%) (44). Такође је наведено да ли је стеноза унилатерална или билатерална. Одређена је и морфологија плака (липидно језгро, фиброзна капа, однос липидног језгра и фиброзна капе).

Неуропсихолошка евалуација

Когнитивне функције су процењене коришћењем Addenbrooke's cognitive examination (ACE-R) теста (140). Овај тест је проценио временску и просторну оријентацију, пажњу, калкулију, говор, памћење и визуоспацијалне способности. Тест је спроведен 6 месеци након хоспитализације код пацијената са симптоматском стенозом, 3 месеца након дијагнозе код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом и након 3 месеца у контролној групи са симптомима у виду главобоље и вертигинозних тегоба.

Компјутеризована томографија мозга

Нативно снимање мозга извршено је апаратом Siemens приликом пријема и након 24–72 сата од пријема, анализирајући величину и локацију акутне исхемичне лезије.

Нуклеарна магнетна резонанца

Нуклеарна магнетна резонанца мозга изведена је 6 месеци након прегледа код свих пацијената.

Тежина можданог удара

Тежина можданог удара процењена је према скали за оцену NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (ранг 0–30). Мождани удар је класификован као благи (≤ 8), умерен (9–15) и тежак (≥ 16) према оцени NIHSS (214).

Статистичка анализа података

Статистичка анализа извршена је у статистичким програмима: STATISTICA 7.1; SPSS 17.0.

Прикупљени подаци обрађени су следећим статистичким методама:

Базе података су креиране коришћењем посебних рачунарских програма у ту сврху. Обрада података извршена је стандардним дескриптивним и аналитичким методама.

Статистички низови атрибута анализирани су одређивањем коефицијената односа, пропорција, стопа и одређивањем статистичке важности између откривених разлика - тест разлике (difference test).

Нумеричке серије су анализирани мерама централне тенденције и мерама дисперзије података (средња вредност – \bar{X} и стандардна девијација – SD).

У нумеричким серијама где није било одступања од нормалне дистрибуције, сигнификантност разлике је тестиран тестом разлике и t-тестом, а тамо где је дошло до одступања од нормалне дистрибуције, сигнификантност разлике је тестирана Mann-Whitney U тестом.

Статистички сигнификантна разлика између три испитиване групе утврђивана је методом анализе варијансе (Analysis of Variance – ANOVA). Велики је избор такозваних post hoc тестова који се изводе након ANOVA теста, када утврђују статистички значајне разлике између сваке групе са сваком понаособ. Ови тестови се такође називају вишеструки тестови поређења. У студији је кориштен Post hoc Tukey HSD тест.

Употребљена је вишеструка регресиона анализе да би се утврдила веза између зависно-критеријумске променљиве и система променљивих (предиктора) који су од интереса.

Корелациони односи израчунати су користећи Pearson-ов коефицијент корелације (r) и χ^2 тест.

Shapiro-Wilk's тест коришћен је за испитивање нормалности дистрибуције континуалних променљивих.

За CI (confidence интервал 95% CI) дефинисана је статистичка значајност за ниво грешке мањи од 0,05 (p).

Резултати су представљени у табеларном и графичком облику.

5. РЕЗУЛТАТИ

У истраживању је учествовало 180 пацијената подељених у 3 групе:

- I Прва група са асимптоматском каротидном стенозом (АКС). Ову групу чинили су пацијенти са стеновачким променама различитог степена, али без симптома (без транзиторних исхемијских атака или можданог удара). Просечна старост пацијената износила је $62,1 \pm 5,6$ год, у распону од 52 до 70 год (табела 1). 66,7% су мушкарци а 33,3% су особе женског пола, при чему је статистички значајно више више мушкараца – $p < 0,001$ (Difference test, $p = 0,0003$) (графикон 1).
- II Друга група са симптоматском каротидном стенозом (СКС). Ову групу чинили су пацијенти са симптоматским стеновачким променама (транзиторни исхемични атаки или мождани удар). Просечна старост пацијената у другој групи износи $61,0 \pm 5,1$ г, у распону од 50 до 69 г (табела 1). 76,7% су мушкарци и 23,3% су особе женског пола, при чему је заступљеност мушкараца била статистички значајно већа – $p < 0,001$ (Difference test, $p = 0,0000$) (графикон 1).
- III Контролну групу (КГ) чиниле су особе са симптомима главобоље и вртоглавице, али са уредним налазом каротидних артерија. Просечна старост износи $59,2 \pm 5,6$ г, у распону од 49 до 69 г (табела 2). 45,0% су мушкарци а 55,0% жене, а без статистички значајне разлике у заступљеност полова – $p > 0,05$ (Difference test, $p = 0,2733$) (графикон 1).

Статистички сигнификантна разлика анализирана је методом анализе варијансе (Analysis of Variance – ANOVA). Према овој методи разлика средњих вредности старости је статистички значајна између група ($p < 0,05$).

У следственој post hoc анализи након ANOVA теста када ради поређења испитиваних група понаособ (вишеструки тестови поређења) коришћен је Post hoc Tukey HSD тест.

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је последица статистички сигнификантне разлике између групе I и треће групе III ($p < 0,05$), а остале разлике су без статистичког значаја.

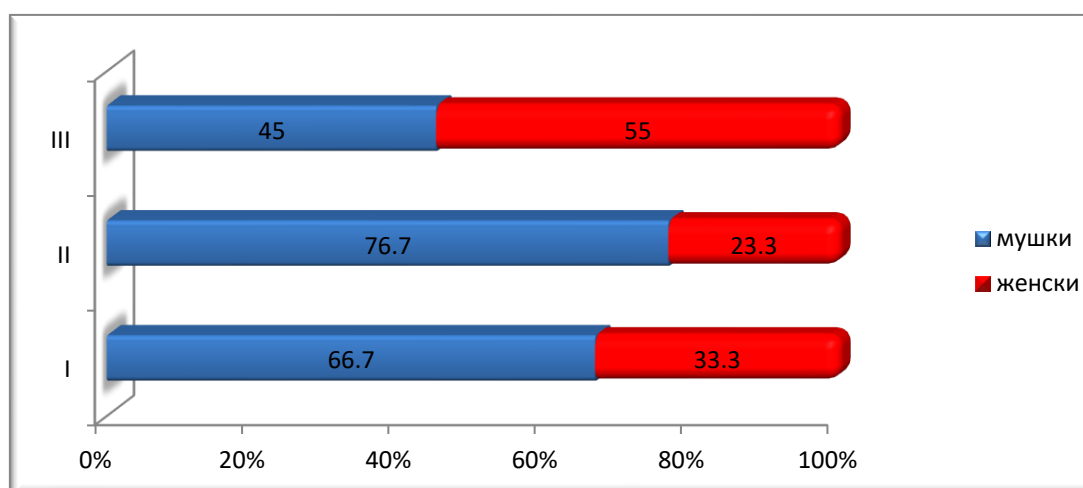
Табела 2. Старост испитаника (год) у испитиваним групама

Група	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I (60 пацијената)	62,1±5,64*	52,0	70,0
II (60 пацијената)	61,0±5,11	50,0	69,0
III (60 пацијената)	59,2±5,60	49,0	69,0

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),

минимална и максимална вредност

* – $p < 0,05$ (I у односу на III групу)

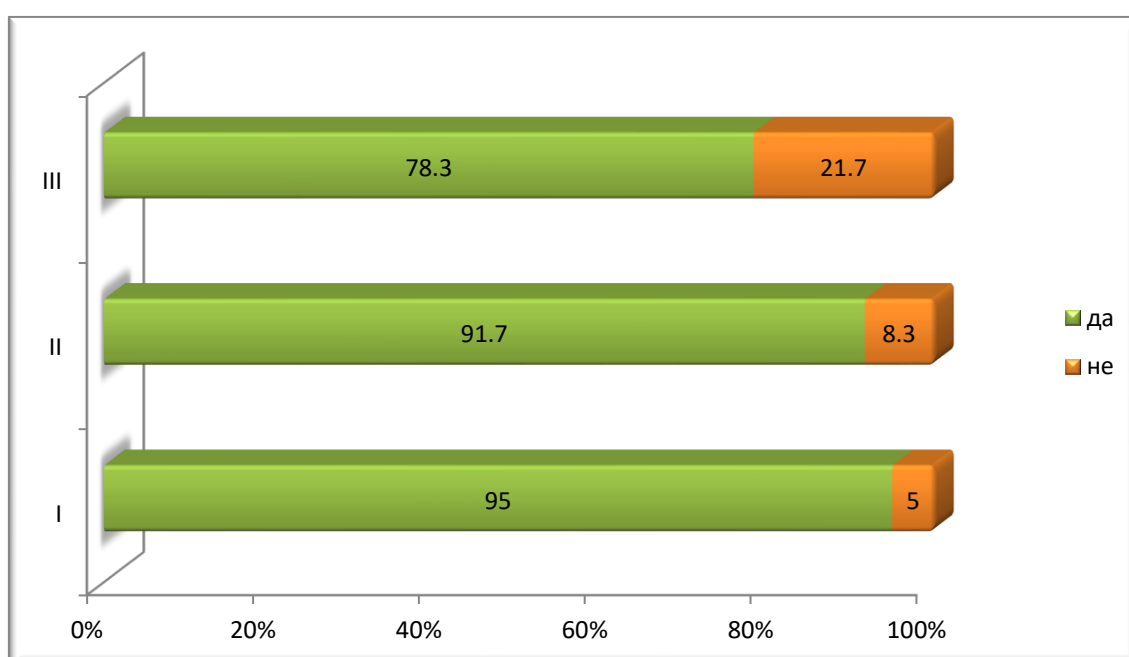


Графикон 1. Приказ заступљености полова у испитиваним групама (%)

Каротидна стеноза је генерално била више заступљена код мушкараца и то најизраженије код пацијената са симптоматском стенозом. У односу на контролну групу заступљеност мушког пола била је статистички израженија и у групи са асимптоматском ($p < 0,05$) и симптоматском стенозом ($p < 0,001$).

ФАКТОРИ РИЗИКА**(хипертензија, хиперхолестеролемија, алкохол, пушење)**

Хипертензија је евидентирана код све три групе испитаника (графикон 2). У првој групи 98,2% болесника са хипертензијом је било на редовној антихипертензивној терапији. У другој групи су сви пацијенти са хипертензијом редовно узимали антихипертензивну терапију. У трећој групи, 97,9% пацијената са хипертензијом, је имало редовну антихипертензивну терапију. У погледу регистрације хипертензије утврђена је статистички значајна процентуална разлика између прве и треће групе ($p < 0,001$), као и друге и треће групе ($p < 0,05$).



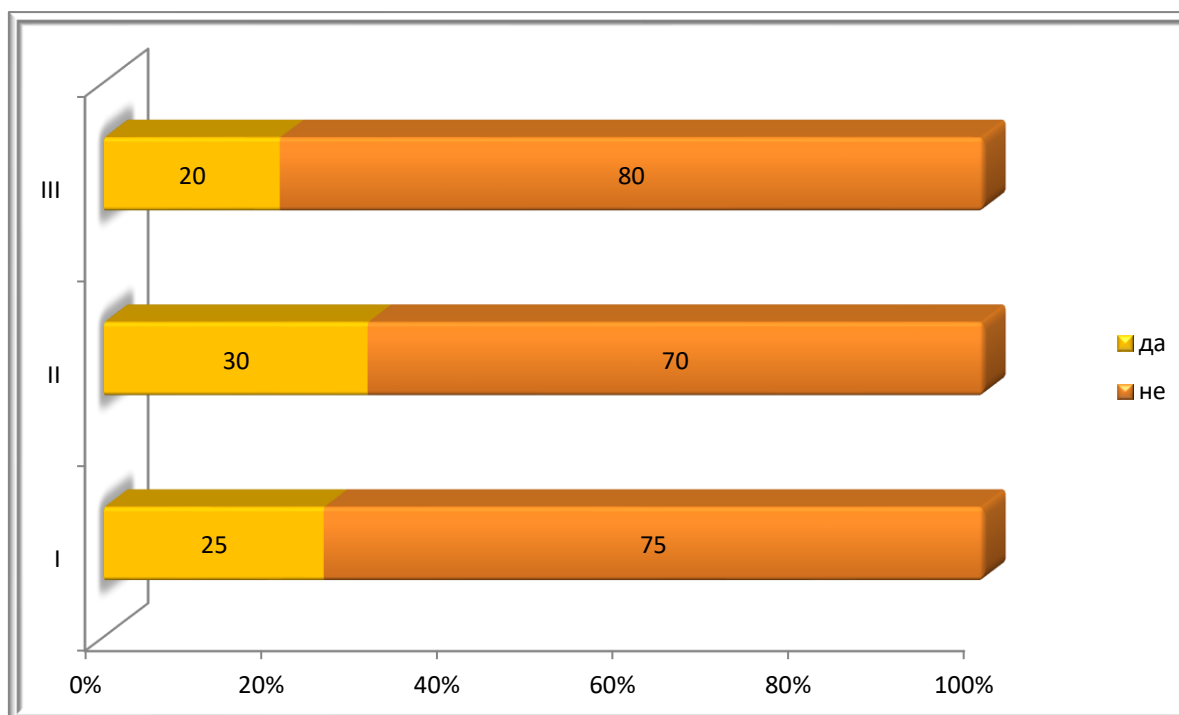
Графикон 2. Заступљеност хипертензије у испитиваним групама (%).

Запажена је статистички значајна повезаност између хипертензије и стено-тичких промена различитог степена, у првој групи пацијената – $p < 0,01$ (Pearson Chi-square=7.2115, $p=0,0072$).

Присуство хипертензије повећава шансу за асимптоматске стенотичке промене, различитог степена пет пута (OR=5,2553 (1,4131–19,5446)).

Постоји статистички значајна повезаност између хипертензије и симптоматских стенотичких промена, у другој групи пацијената – $p < 0,05$ (Pearson Chi-square=4.1830, $p=0,0408$).

Присуство хипертензије повећава шансу за стенотичке промене различитог степена три пута, у другој групи пацијената (OR=3,0426 (1,01031–9,1628)).

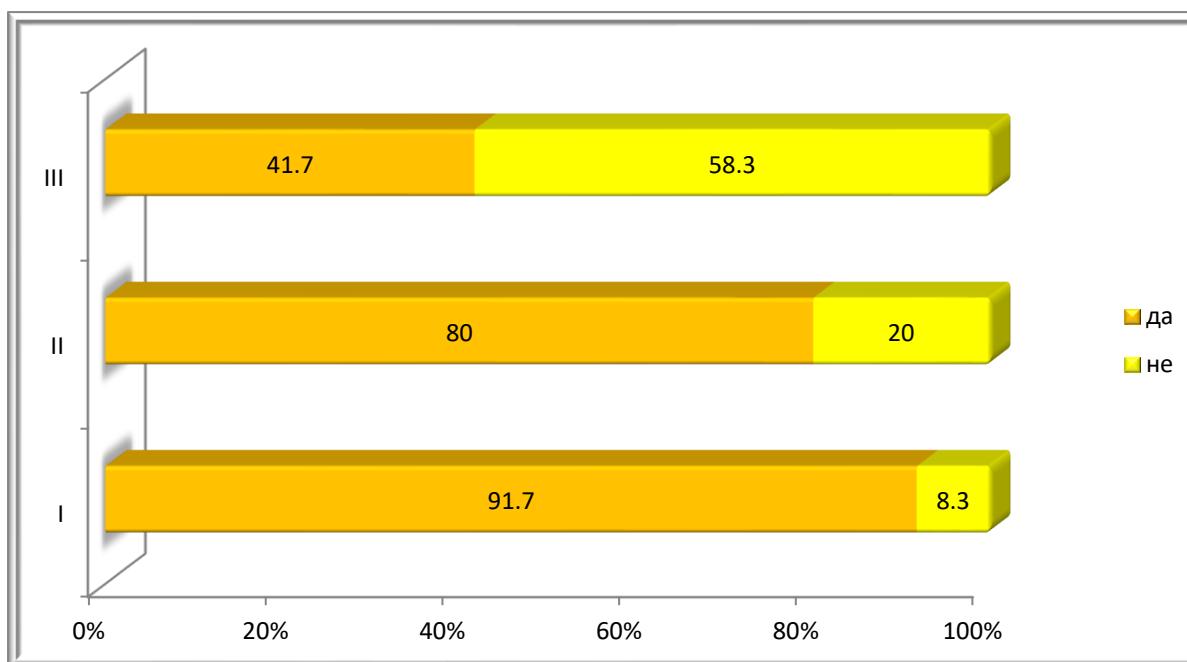


Графикон 3. Регистрација дијабетеса у испитиваним групама пацијената (%).

Заступљеност дијабетеса мелитуса је у све три групе била нижа, у распону од 20,0% до 30,0% (графикон 3). Нема статистички значајне разлике у заступљености дијабетеса између група ($p > 0,05$). Сви припадници прве и друге групе где је регистрован дијабетес су редовно примали терапију. У трећој групи, 83,3% пацијената са ДМ је редовно примало терапију, осим два пацијента.

Није забележена статистички значајна повезаност између регистрације дијабетеса и асимтоматских стеноличких промена различитог степена – $p > 0,05$ (Pearson Chi-square=0,4301, $p=0,5119$).

Није било статистички значајне повезаности између регистрације дијабетеса и симптоматских стеноличких промена – $p > 0,05$ (Pearson Chi-square=1,6000, $p=0,2059$).



Графикон 4. Приказ регистрације хиперхолестеролемије у испитиваним групама (%).

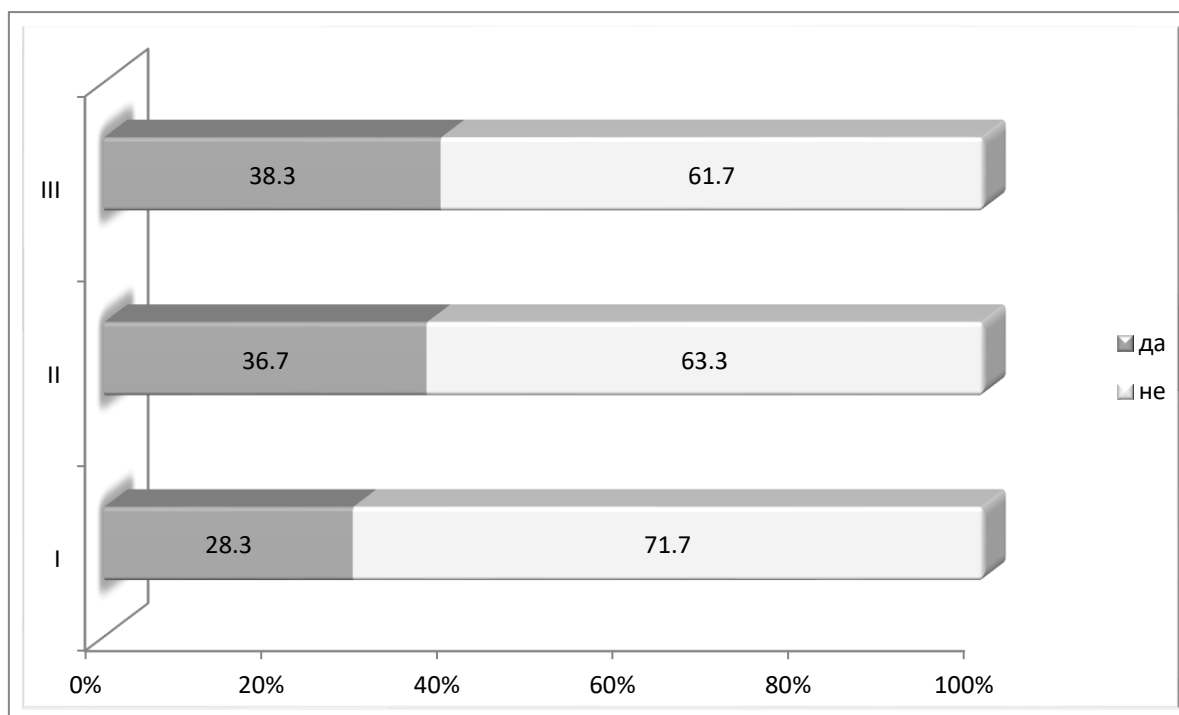
Хиперхолестеролемија је регистрована у све три групе пацијената (графикон 4). У првој групи било је регистровано 91,7% пацијената са хиперхолестеролемијом и сви су били на лечењу статинима. У другој групи је регистровано 80,0% пацијената са хиперхолестеролемијом од којих је највећи проценат (97,9%) био на лечењу статином, осим једног пацијента. У трећој групи је било регистровано 41,7%, и сви су били на лечењу статином. Процентуална разлика између прве и друге групе понаособ у односу на регистрацију хиперхолестеремије у трећој групи пацијената, била је статистички значајна – $p < 0,001$ (Difference test, $p = 0,0000$).

Регистрована је статистички сигнификантна асоцијација заступљености хиперхолестеролемије и асимптоматских стеноличких промена различитог степена – $p < 0,001$ (Pearson Chi-square=33,75, $p = 0,0000$).

Присуство хиперхолестеролемије повећава шансу за асимптоматске стеноличке промене, у различитом степену 15 пута (OR=15,4000 (5,3914–43,9888)).

Регистрована је статистички сигнификантна асоцијација између хиперхолестеремије и симптоматских стеноличких промена – $p < 0,001$ (Pearson Chi-square=18,5019, $p = 0,0000$).

Присуство хиперхолестеролемије повећава шансу за симптоматске стеноличке промене различитог степена за пет и по пута (OR=5,600 (2,4797–12,6465)).

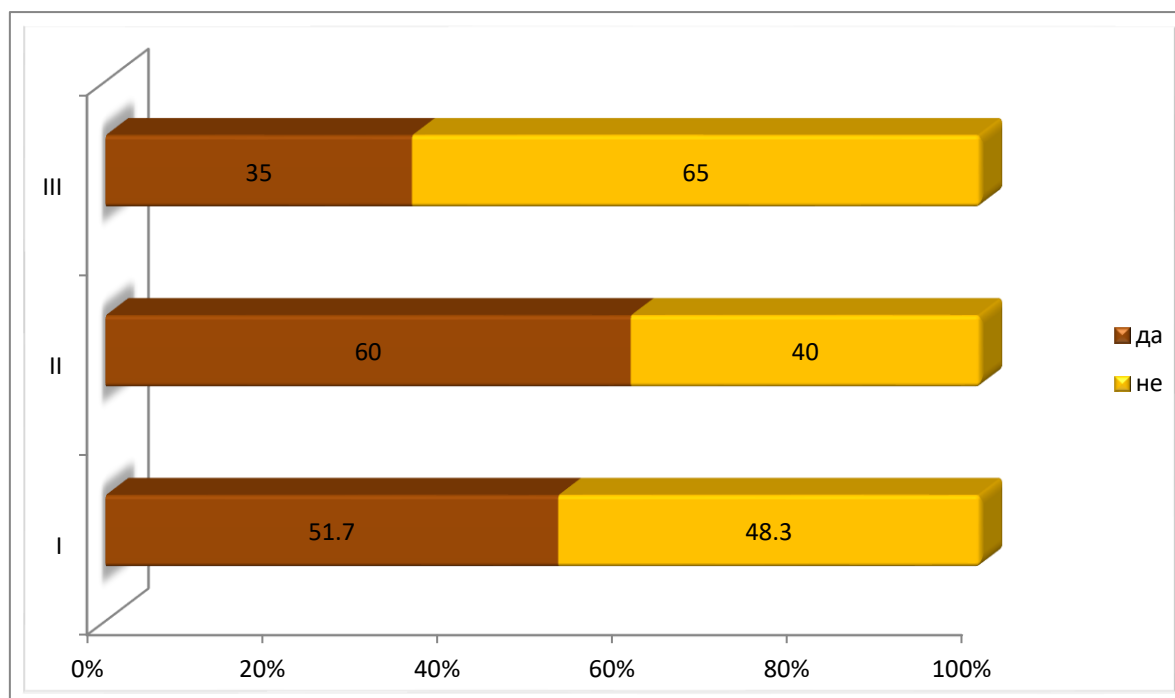


Графикон 5. Заступљеност конзумирања алкохола у испитиваним групама (%).

У све три групе пацијената забележено је конзумирање алкохола. У првој групи је конзумирање алкохола износило 28,3%, у другој групи 36,7%, а у трећој 38,3%. Нема статистички значајне разлике у заступљености конзумирања алкохола између испитиваних група ($p > 0,05$) (графикон 5).

Није утврђена статистички значајна повезаност између конзумирања алкохола и асимптоматских стеноличких промена различитог степена, али без симптома (прва група) – $p > 0,05$ (Pearson Chi-square=1,3500, $p=0,2453$).

Није утврђена статистички значајна повезаност између конзумирања алкохола и симптоматских стеноличких промена (друга група) – $p > 0,05$ (Pearson Chi-square=0,0356, $p=0,8504$).



Графикон 6. Приказ заступљености навике пушења у испитиваним групама пацијената.

Навика пушења регистрована је у све три групе пацијената. У првој групи било је 51,7% пушача, у другој групи 60,0% и 35,0% у трећој групи. Статистички значајна разлика између заступљености пушача утврђена је између друге групе и треће групе ($p=0,0061$), док између осталих група није било статистички значајне разлике (графикон 6).

Није утврђена статистички значајна повезаности пушења и асимптоматских стеноличких промена различитог степена – $p>0,05$ (Pearson Chi-square=3,3937, $p=0,0654$).

Утврђена је статистички значајна повезаност пушења и симптоматских стеноличких промена (друга група) – $p<0,01$ (Pearson Chi-square=7.5188, $p=0,0061$).

Пушење повећава шансу за стеноличке промене различитог степена за два и по пута у другој групи (OR=2,7857 (1,3286–5,8411)).

Маркери запаљења

Просечна вредност TNF α pg/ml у првој групи је била $5,9 \pm 3,5$, у распону од 0,36 до 16,4 pg/ml. Просечна вредност TNF α pg/ml у другој групи је највиша и износи $10,8 \pm 7,0$, у распону од 0,428 до 40,657 pg/ml. Просечна вредност TNF α pg/ml у трећој групи је најнижа и износи $2,8 \pm 1,6$, а креће се од 0,36 до 7,729 pg/ml (табела 3 и графикон 7).

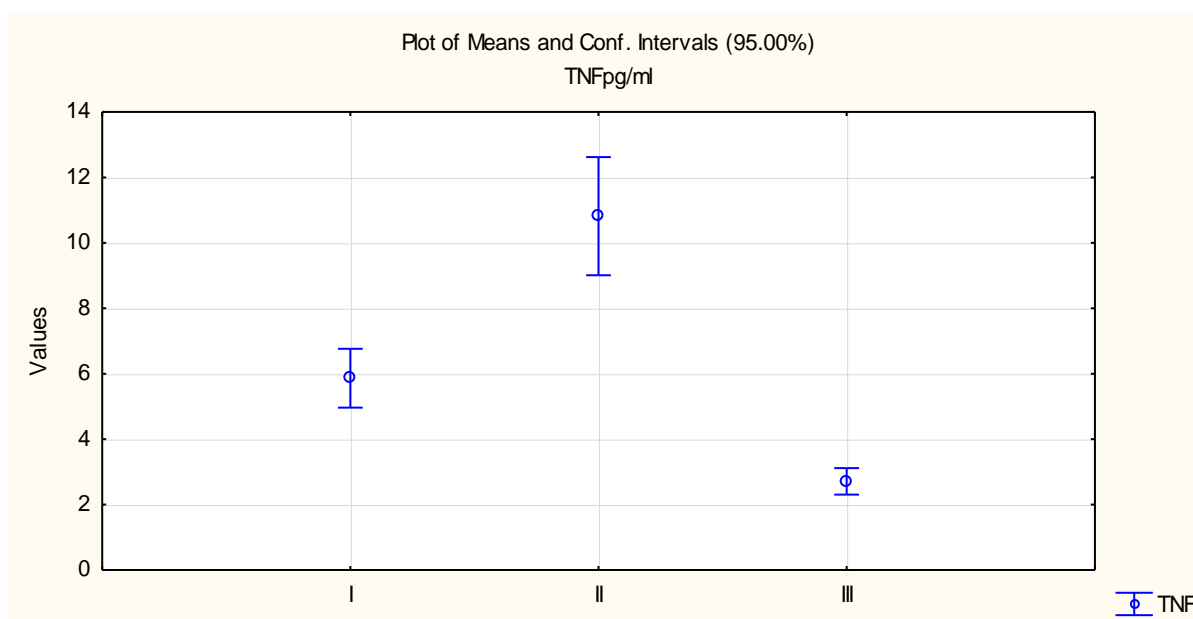
Према Analysis of Variance U, разлика средњих вредности TNF α pg/ml у испитиваним групама била је статистички сигнификантна за $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је настала због статистички сигнификантних разлика између групе I у односу на групу II, групе I у односу на групу III и групе II у односу на групу III ($p < 0,001$).

Табела 3. Вредности TNF α (pg/ml) у испитиваним групама

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	$5,9 \pm 3,48$	0,36	16,4
II	60	$10,8 \pm 6,98$	0,428	40,657
III	60	$2,78 \pm 1,57$	0,36	7,729

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) \pm стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

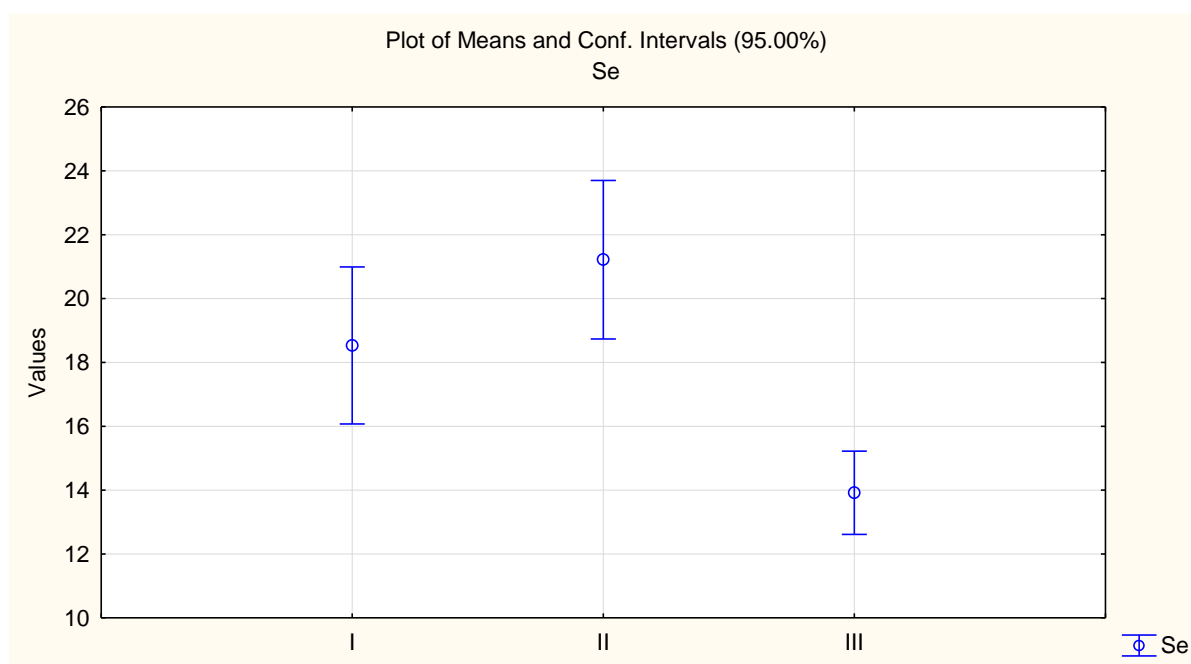


Графикон 7. Приказ просечне вредности TNF α pg/ml у испитиваним групама

Табела 4. Вредности седиментације у испитиваним групама.

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	18,5±9,52	7,0	53,0
II	60	21,2±9,61	8,0	55,0
III	60	13,9±5,04	5,0	25,0

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 8.** Приказ просечне вредности седиментације у испитиваним групама.

Просечна вредност седиментације у првој групи је $18,5 \pm 9,5$, у распону од 7 до 53. Просечна вредност у другој групи је највећа и износи $21,2 \pm 9,6$, у распону од 8 до 55. Просечна вредност у трећој групи је најнижа, $13,9 \pm 5,0$, у распону од 5,0 до 25,0. Вредност седиментације је повећана у све три групе (табела 4 и графикон 8).

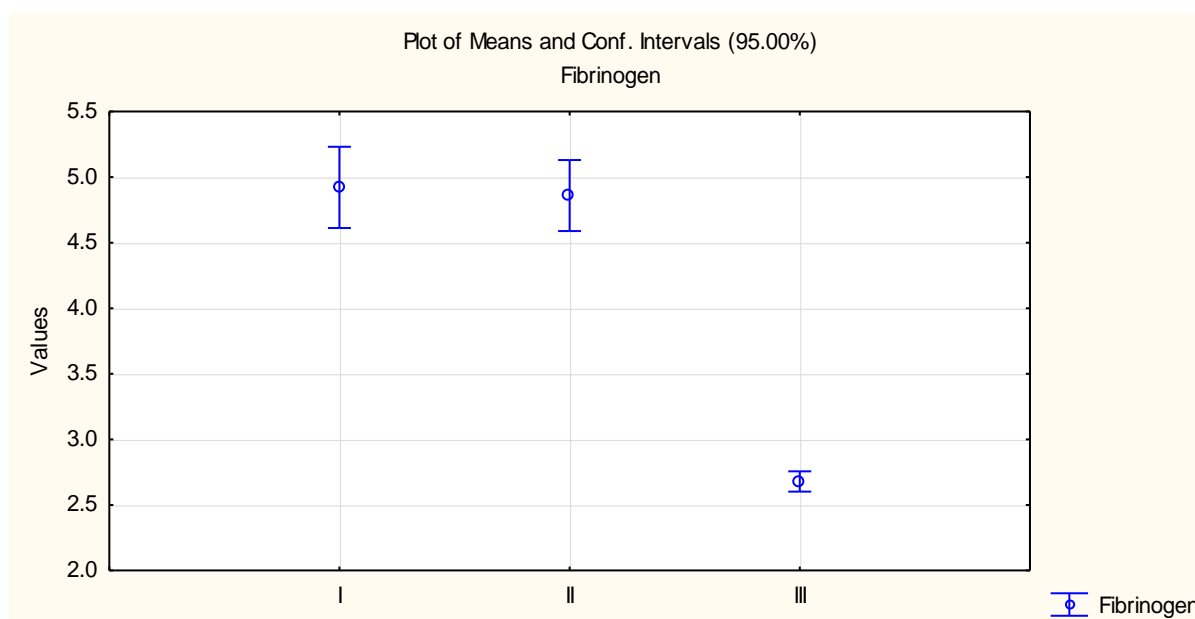
Према Analysis of Variance U, разлика између средњих вредности седиментације m у испитиваним групама је статистички значајна – $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је последица статистички сигнификантне разлике између групе I у односу на групу III ($p < 0,01$, $p = 0,0069$) и групе II у односу на групу III ($p < 0,001$, $p = 0,0000$), док статистички значајна разлика између група II и III није утврђена.

Табела 5. Вредности фибриногена (g/L) у испитиваним групама

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	4,9±1.2	3,0	7,66
II	60	4,9±1.0	3,5	8,5
III	60	2,7±0.3	2,1	3,0

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 9.** Приказ просечне вредности фибриногена g/L у испитиваним групама.

Просечна вредност фибриногена у првој групи је $4,9 \pm 1,2$ g/L, у распону од 3,0 g/L до 7,663 g/L и виша је од референтне вредности (1,5–3,5 g/L). Просечна вредност у другој групи је $4,9 \pm 1,0$ g/L, која се креће у распону од 3,5 g/L до 8,5 g/L и виша је од референтне вредности. Просечна вредност у трећој групи је најнижа, $2,7 \pm 0,3$ g/L, која се креће од 2,1 g/L до 3,0 g/L, унутар нормалног опсега (табела 5 и графикон 9).

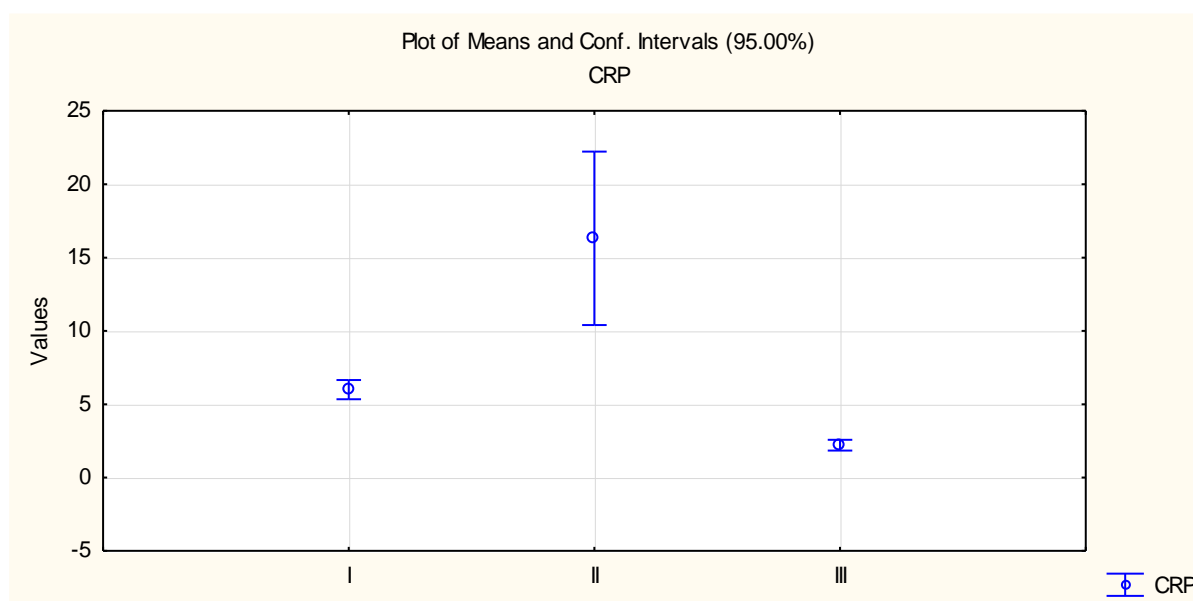
Према Analysis of Variance U, разлика између средњих вредности фибриногена у испитиваним групама утврђена је статистички значајна – $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је последица статистички сигнификантне разлике између групе I у односу на групу III и групе II у односу на групу III ($p < 0,001$), док није било статистички значајне разлике између група I и II.

Табела 6. Вредности CRP–а (mg/L) у испитиваним групама.

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	6,0±2,53	1,0	12,0
II	60	16,3±22,88	0,0	112,0
III	60	2,23±1,41	0,0	6,12

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 10.** Приказ просечне вредности CRP -а mg/L у испитиваним групама.

Средња вредност CRP у првој групи је $6,0 \pm 2,5$ mg/L, у распону од 1 до 12 mg/L и виша је од референтне вредности (<3 mg/L). Просечна вредност у другој групи је највиша $16,2 \pm 22,9$ mg/L, у распону од 0 до 112 mg/L. Просечна вредност у трећој групи је $2,23 \pm 1,4$ mg/L, у распону од 0 до 6,12 mg/L и налази се у границама нормале (табела 6 и графикон 10).

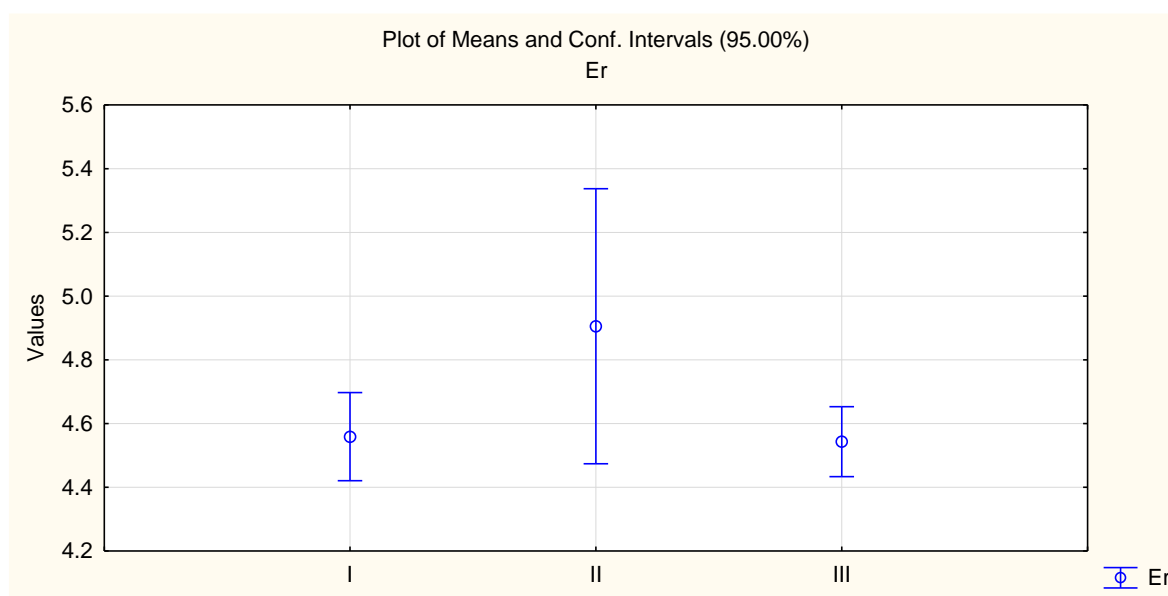
Према Analysis of Variance U, разлика средњих вредности CRP-а између испитиваних група је статистички сигнификантна – $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је настала због статистички сигнификантне разлике између групе I у односу на групу II ($p < 0,001$, $p = 0,0001$), групе II у односу на групу III ($p < 0,001$, $p = 0,0000$), док између група I и III није било статистички значајне разлике.

Табела 7. Број еритроцита (Трт/L) у испитиваним групама

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	4,56±0,53	3,21	5,42
II	60	4,91±1,67	3,25	16,9
III	60	4,54±0,42	3,39	5,44

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 11.** Приказ просечног броја еритроцита Трт/l у испитиваним групама.

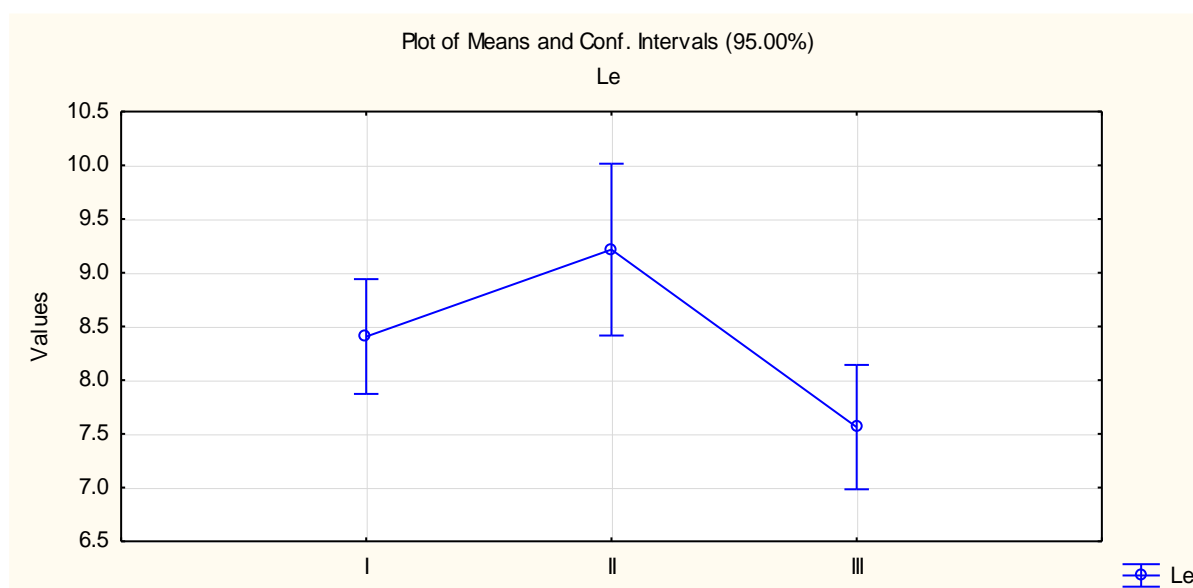
Просечан број еритроцита у првој групи је био $4,56 \pm 0,5$ Трт/L, а кретао се у распону од 3,21 до 5,42 Трт/L. Просечна вредност у другој групи је $4,91 \pm 1,7$ Трт/L, у распону од 3,25 до 16,95 Трт/L. Просечна вредност у трећој групи је $4,54 \pm 0,4$ Трт/L, а креће се од 3,39 до 5,44 Трт/L. Све три средње вредности еритроцита су у границама нормале (4,5–5,9 Трт/L) (табела 7 и графикон 11).

Према Analysis of Variance U, разлика између броја еритроцита у испитиваним групама није била статистички значајна – $p > 0,05$.

Табела 8. Број леукоцита (Gpt/L) у испитиваним групама.

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	8,4±2,06	4,63	13,48
II	60	9,2±3,09	1,39	16,7
III	60	7,6±2,24	3,65	12,33

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 12.** Приказ просечног броја леукоцита Gpt/L у испитиваним групама;

Просечан број Le у првој групи је $8,4 \pm 2,1$ Gpt/L, креће се од 4,63 до 13,8 Gpt/L и налази се у оквиру референтних вредности (4,4–11,3 Gpt/L). Просечна вредност у другој групи је $9,2 \pm 3,1$ Gpt/L, у опсегу од 1,39 до 16,7 Gpt/L и унутар је референтне вредности. Просечна вредност у трећој групи је најнижа и износи $7,6 \pm 2,2$ Gpt/L, креће се од 3,65 до 12,33 Gpt/L и налази се у границама нормале (табела 8 и графикон 12).

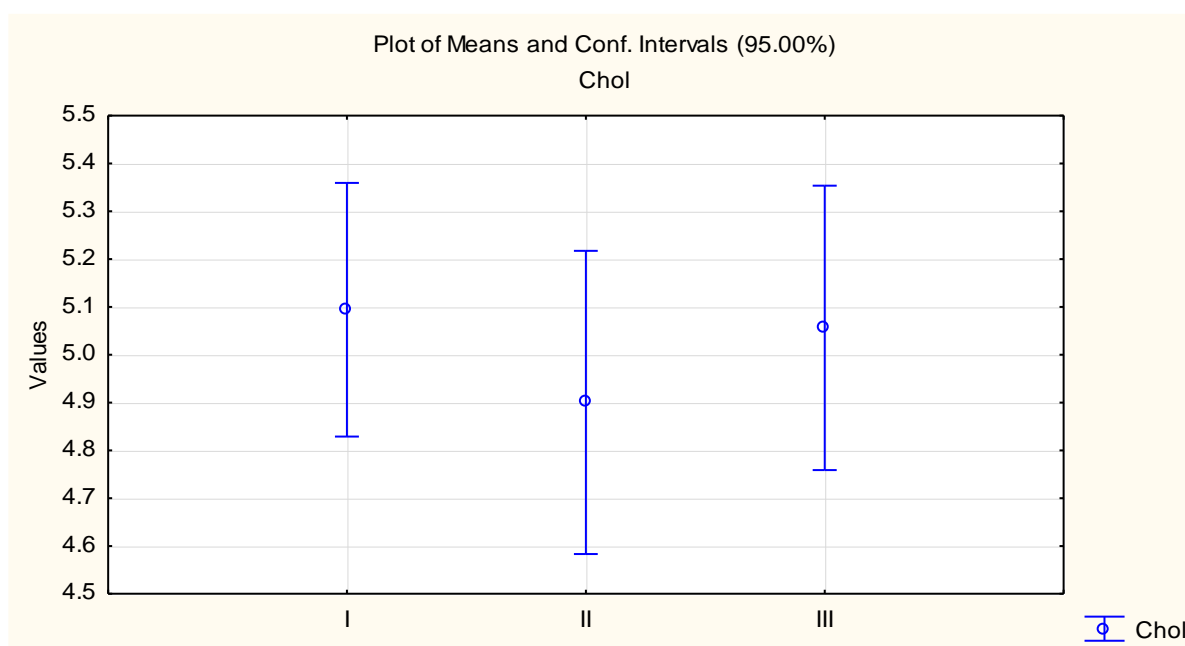
Према Analysis of Variance U, разлика средњих вредности леукоцита у испитиваним групама била је статистички сигнификантна – $p < 0,01$ ($p = 0,0019$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је последица статистички сигнификантне разлике између група II и III – $p < 0,01$ ($p = 0,0009$), док између осталих група понаособ није утврђена статистички значајних разлика.

Табела 9. Вредности холестерола (mmol/l) у испитиваним групама.

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	5,1±1,02	2,94	7,04
II	60	4,9±1,22	2,6	8,0
III	60	5,1±1,15	2,81	8,05

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 13.** Приказ просечне вредности холестерола у испитиваним групама.

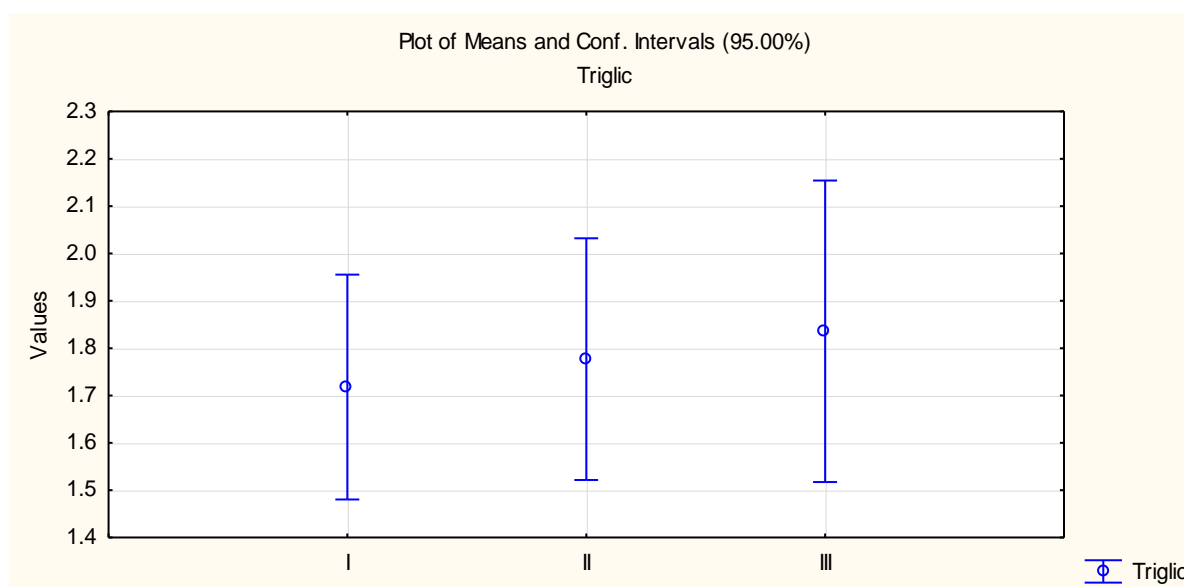
Просечна вредност холестерола у првој групи је $5,1 \pm 1,0$ mmol/L, у распону од 2,94 до 7,04 mmol/L и налази се у оквиру референтне вредности (<5,2 mmol/L). Просечна вредност у другој групи је $4,9 \pm 1,2$ mmol/L, у распону од 2,6 до 8,0 mmol/L. Просечна вредност у трећој групи је $5,1 \pm 1,2$ mmol/L, а креће се од 2,81 до 8,05 mmol/L (табела 9 и графикон 13).

Према Analysis of Variance U, разлика између средњих вредности холестерола у испитиваним групама била је статистички несигнификантна ($p > 0,05$).

Табела 10. Вредности триглицерида (mmol/l) у испитиваним групама.

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	1,7±0,91	0,51	5,5
II	60	1,8±0,98	0,53	5,12
III	60	1,8±1,23	0,34	7,32

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 14.** Приказ просечне вредности триглицерида у испитиваним групама.

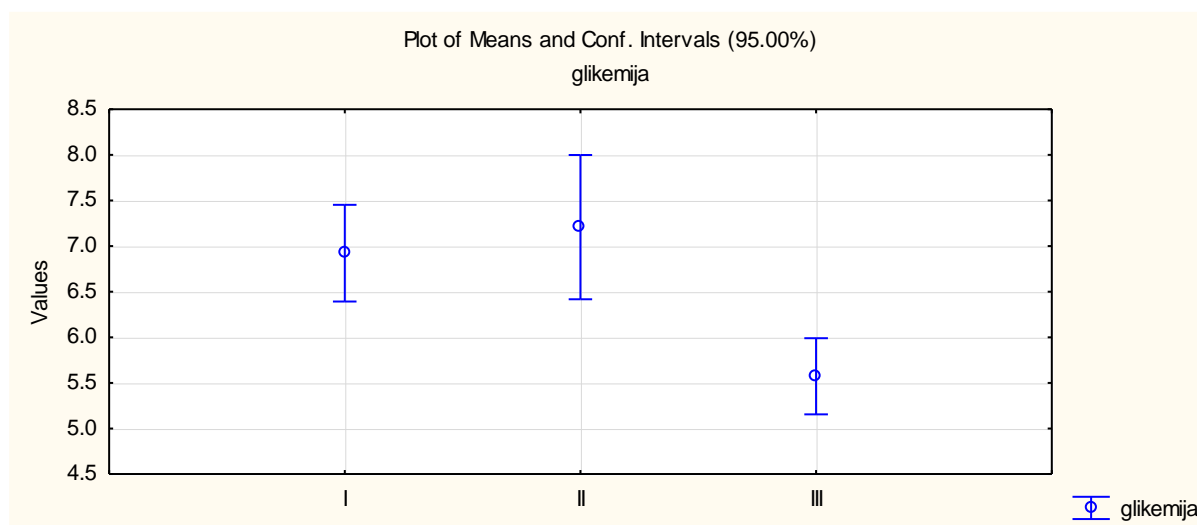
Просечна вредност триглицерида у првој групи је $1,7 \pm 0,9$ mmol/L, у распону од 0,51 до 5,5 mmol/L и унутар референтних вредности (<2 mmol/L). Просечна вредност у другој групи је $1,8 \pm 1,0$ mmol/L, у распону од 0,53 до 5,12 mmol/L. Просечна вредност у трећој групи је $1,8 \pm 1,2$ mmol/L, у распону од 0,34 до 7,35 mmol/L (табела 10 и графикон 14).

Према Analysis of Variance U, разлика између средњих вредности триглицерида у испитиваним групама била је статистички без значаја – $p > 0,05$.

Табела 11. Вредности гликемије (mmol/l) у испитиваним групама.

Група	N	$\bar{X} \pm SD$	минимум	максимум
I	60	6,9±2,05	1,44	11,8
II	60	7,2±3,06	1,19	18,9
III	60	5,6±1,61	0,83	10,5

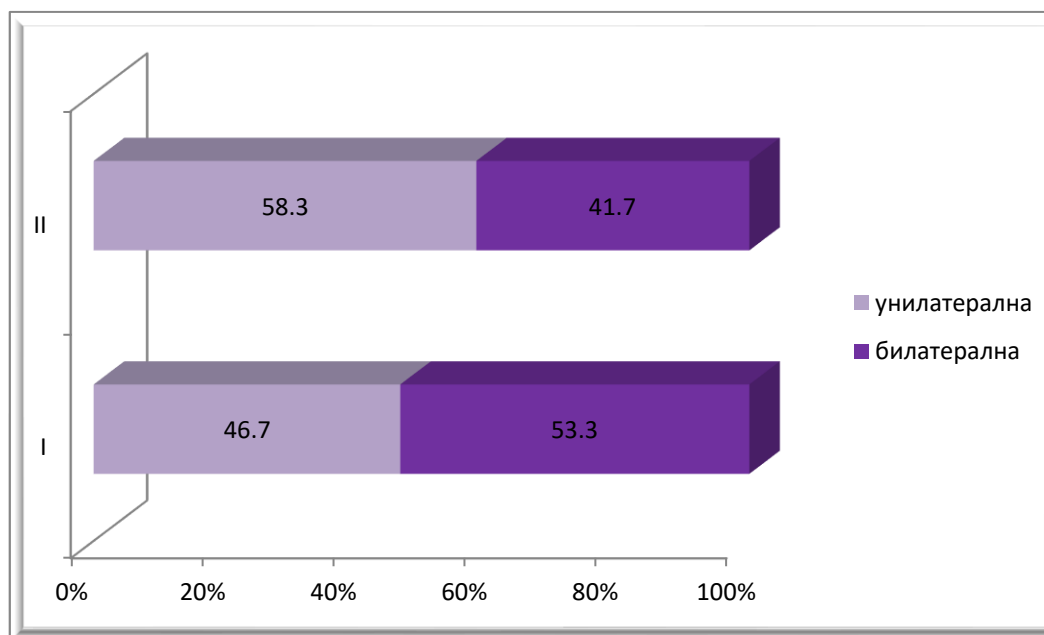
Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) ± стандардна девијација (SD),
минимална и максимална вредност

**Графикон 15.** Приказ просечне вредности гликемије у испитиваним групама.

Просечна вредност гликемије у првој групи је 6.9 ± 2.1 mmol/L, у распону од 1,44 до 11,8 6.9 ± 2.1 mmol/L и виша је од референтне вредности ($<5,55$ 6.9 ± 2.1 mmol/L). Просечна вредност у другој групи је $7,2 \pm 3,06$ mmol/L, која се креће од 1,19 до 18,9 mmol/L и највећа је вредност у испитиваним групама. Просечна вредност у трећој групи је $5,6 \pm 1,61$ mmol/L, у распону од 0,83 до 10,5 mmol/L и налази се у границама нормале (табела 11 и графикон 15).

Према Analysis of Variance U тесту, разлика између средњих вредности гликемије у испитиваним групама је статистички сигнификантна – $p < 0,001$ ($p = 0,0003$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је настала због статистички сигнификантне разлике између групе I у односу на групу III ($p < 0,01$) и групе II у односу на групу III ($p < 0,001$), док између група I и II нема статистички значајне разлике.

Степен каротидне стенозе

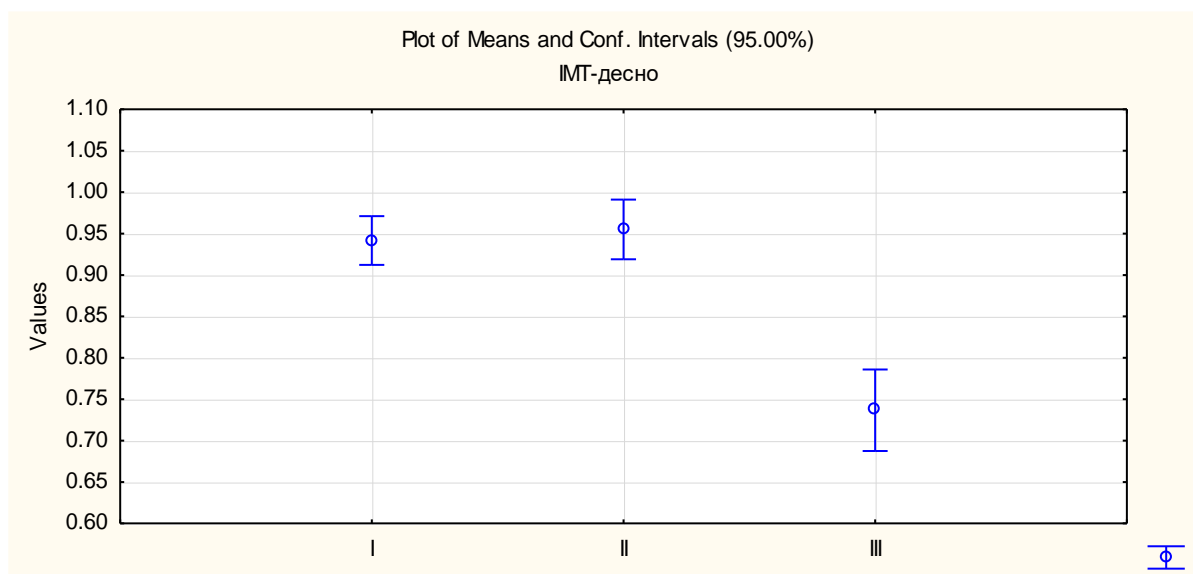
Графикон 16. Присуство стенозе каротидних артерија у првој и другој групи испитаника (%).

У првој групи пацијената, са асимптоматском каротидном стенозом, у већем проценту су погођене билатералне каротидне артерије – 53,3%, при чему процентна разлика није значајна. У другој групи пацијената, са симптоматском каротидном стенозом, у већем проценту су погођене унилатералне каротидне артерије 58,3% и 41,7% билатералне, при чему је процентна разлика незнатна (графикон 16). Процентуална разлика између две групе које су евидентирани је несигнификантна.

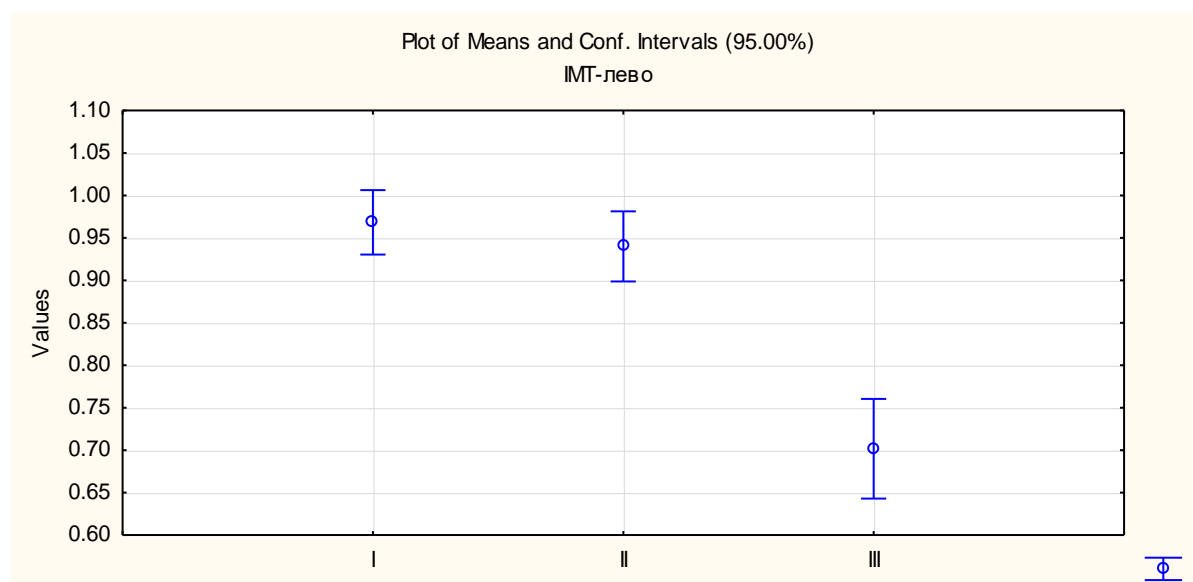
Просечна вредност ИМТ / десно у првој групи је $0,9 \pm 0,1$ mm, у распону од 0,8 до 1,5 mm. Просечна вредност у другој групи је $0,96 \pm 0,1$ mm, у распону од 0 до 1,0 mm. Просечна вредност у трећој групи је $0,7 \pm 0,2$ mm, у распону од 0,4 до 1,0 mm (графикон 17а).

Према Analysis of Variance U, разлика између средњих вредности ИМТ / десно и у испитиваним групама је статистички значајна за $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је последица статистички сигнификантне разлике између групе I у односу на групу III, и групе II у односу на групу III ($p = 0,001$), док између група I и II нема статистички значајне разлике.



Графикон 17а. Приказ просечне вредности ИМТ у испитиваним групама, десно.



Графикон 17б. Приказ просечне вредности ИМТ у испитиваним групама, лево.

Просечна вредност ИМТ / лево у првој групи је $0,97 \pm 0,1$ mm, у распону од 0,7 до 1,7 mm. Просечна вредност у другој групи је $0,9 \pm 0,1$ mm, у распону од 0 до 1,0 mm. Просечна вредност у трећој групи је $0,7 \pm 0,2$ mm, у распону од 0,0 до 1,0 mm (графикон 17б).

Према Analysis of Variance U, разлика између средњих вредности ИМТ / лево и у испитиваним групама је статистички значајна за $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је због статистички сигнификантне разлике између групе I у односу на групу III и групе II у односу на групу III ($p = 0,001$), док између група I и II нема статистички значајне разлике.

У првој групи пацијената са асимптоматском каротидном стенозом, најчешће је регистрован низак степен стенозе од 30% како десне тако и леве каротидне артерије (код 23,3% и 20% пацијената).

Табела 12а. Приказ процентне стенозе у првој – асимптоматској групи, лево и десно.

Стеноза десно	I		Стеноза лево	I	
	број	%		број	%
0	14	23,3	0	14	23,3
5			5	1	1,7
10	6	10,0	10	4	6,7
20	7	11,7	20	10	16,7
30	14	23,3	30	12	20,0
40	5	8,3	40	4	6,7
50	3	5,0	50	4	6,7
55	1	1,7	55		
60	2	3,3	60	4	6,7
70	1	1,7	70	3	5,0
75	1	1,7	75		
80	3	5,0	80	1	1,7
85	1	1,7	85		
90	1	1,7	90	3	5,0
95	1	1,7	95		
100			100		
Укупно	60,0	100,0	Укупно	60,0	100,0

У другој групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом, такође је најчешће регистрован низак степен стенозе од 20-30% како десне тако и леве каротидне артерије (код 50% и 51,7% пацијената).

Табела 12б. Приказ процентне стенозе у другој – симптоматској групи, лево и десно.

Стеноза десно %	П		Стеноза лево %	П	
	број	%		број	%
0	18	30,0	0	19	31,7
5			5		
10	7	11,7	10	7	11,7
20	11	18,3	20	6	10,0
30	9	15,0	30	8	13,3
40	3	5,0	40	6	10,0
50	2	3,3	50	4	6,7
55	1	1,7	55		
60	2	3,3	60	1	1,7
70	1	1,7	70	1	1,7
75			75		
80	4	6,7	80	1	1,7
85			85		
90	1	1,7	90	3	5,0
95			95		
100	1	1,7	100	4	6,7
Укупно	60,0	100,0	Укупно	60,0	100,0

Табела 13а. Заступљеност степена стенозе у првој – асимптоматској групи пацијената.

Стеноза/група	I / десно		I / лево	
	број	%	број	%
Задебелјена ИМТ	14	23,3	14	23,3
Низак степен (0-50%)	34	56,7	31	51,7
Умерена (50-70%)	4	6,7	8	13,3
Високи степен (>=70%)	8	13,3	7	11,7
Укупно	60,0	100,0	60,0	100,0

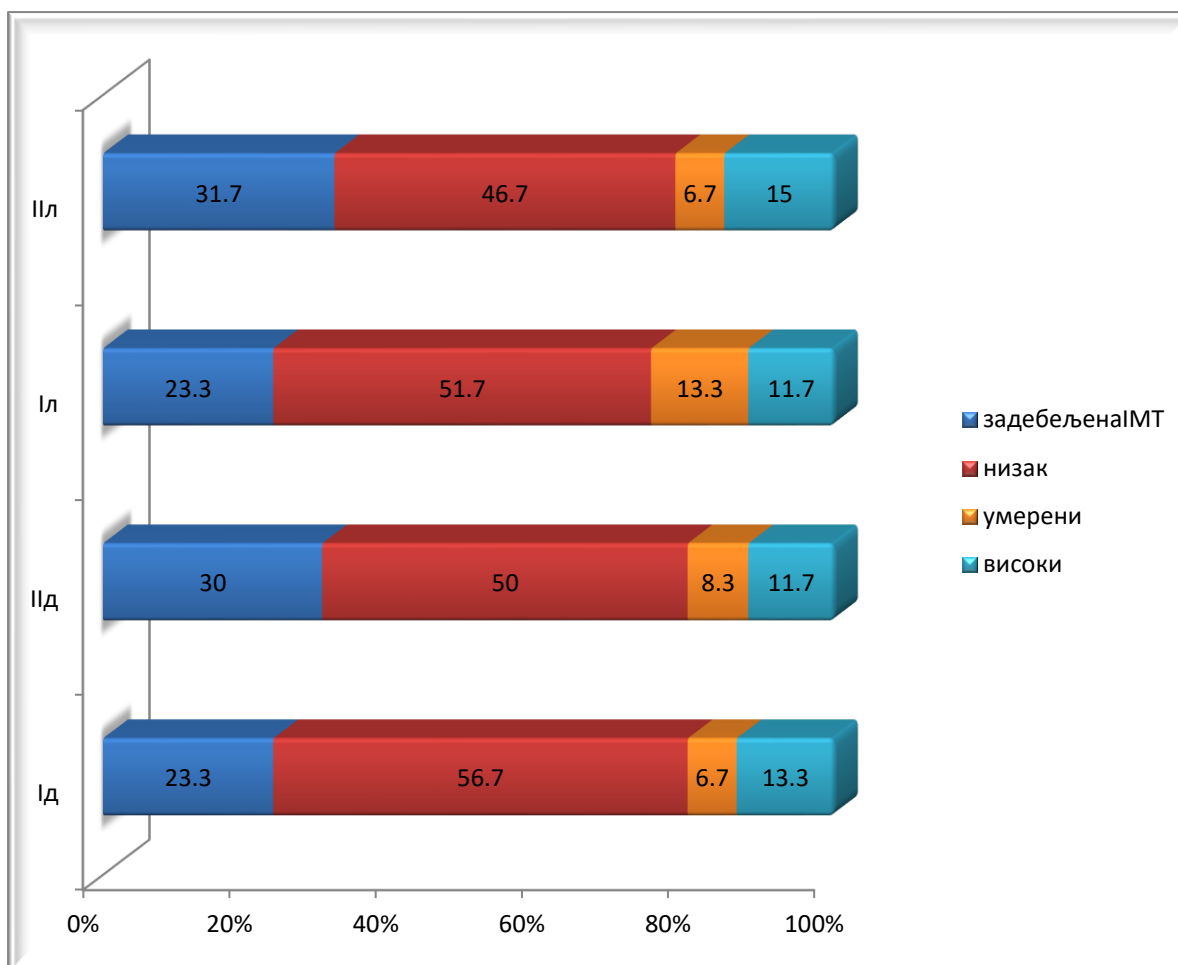
Табела 13б. Заступљеност степена стенозе у другој – симптоматској групи пацијената.

Стеноза/група	II / десно		II / лево	
	број	%	број	%
Задебелјена ИМТ	18	30,0	19	31,7
Низак степен (0-50%)	30	50,0	28	46,7
Умерена (50-70%)	5	8,3	4	6,7
Високи степен (>=70%)	7	11,7	9	15,0
Укупно	60,0	100,0	60,0	100,0

Код највећег броја пацијената како прве, тако и друге групе евидентиран је низак степен каротидне стенозе (табеле 13а и 13б и графикон 18).

У првој групи испитаника, процентуална разлика између регистрације *ниског степена стенозе* наспрот *умереног* и *високог степена* стенозе је статистички сигнификантна – $p < 0,001$ (Difference test, $p = 0,0000$), како леве, тако и десне каротидне артерије.

У другој групи испитаника, процентуална разлика између регистрације *ниског степена стенозе* наспрот *умереног* и *високог степена* стенозе је статистички сигнификантна – $p < 0,001$ (Differencetest, $p = 0,0000$), како леве, тако и десне каротидне артерије.



Графикон 18. Приказ заступљености степена каротидне стенозе у првој и другој групи пацијента (%).

II л – друга група, лева каротидна артерија; II д - друга група, десна каротидна артерија;

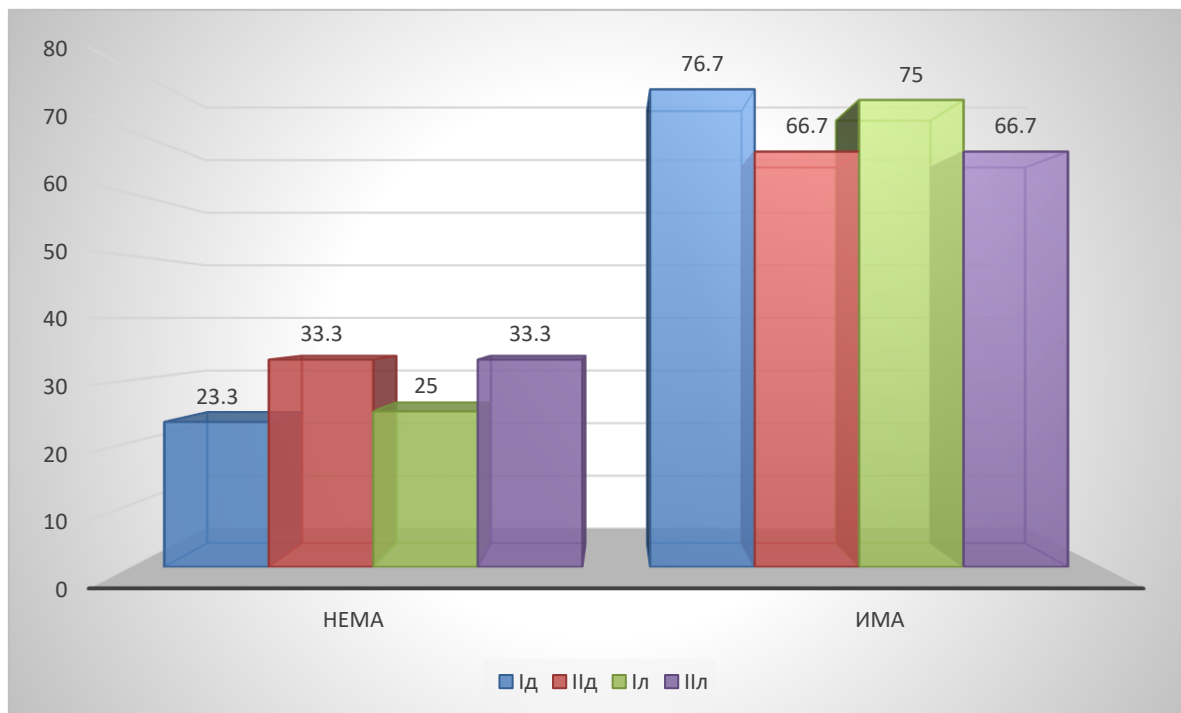
I л – прва група, лева каротидна артерија; I д- друга група, десна каротидна артерија

Процентуална разлика између две групе у погледу заступљености степена стенозе каротиде десно и лево је статистички без значаја – $p > 0,05$.

Липидно језгро и фиброзна капа

Евидентирано је липидно језгро и фиброзна капа и у десној и левој каротидној артерији (графикон 19). Процентуална разлика у другој групи пацијената је статистички значајна између постојања и недостатка липидног језгра и фиброзне капе и у левој и десној каротидној артерији за $p < 0,001$.

Процентуална разлика у првој групи пацијената је статистички значајна између постојања и недостатка липидног језгра и фиброзне капе и у левој и десној каротидној артерији за $p < 0,001$.



Графикон 19. Приказ присуства липидног језгра и фибринозне капе у првој и другој групи пацијената, лево и десно.

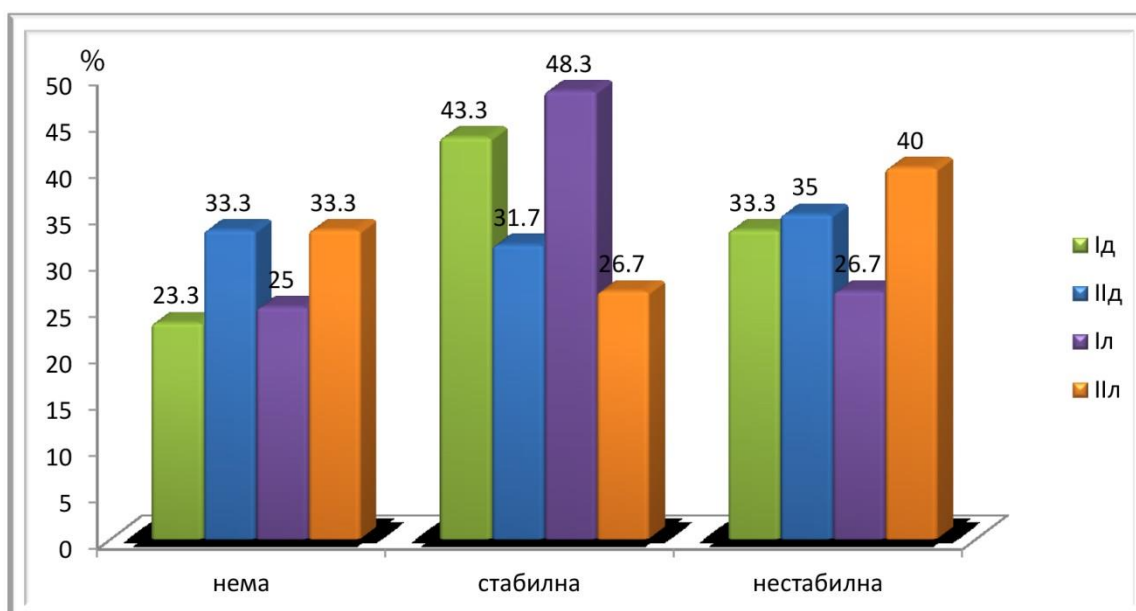
II л – друга група, лева каротидна артерија; II д - друга група, десна каротидна артерија;

I л – прва група, лева каротидна артерија; I д - друга група, десна каротидна артерија

Стабилност плака

У првој групи пацијената са асимптоматском каротидном стенозом, чешће су евидентирани стабилни плакови. У десној каротидној артерији евидентиран је стабилни плак у 43,3% случајева, док је нестабилан плак био присутан у 33,3% случајева. У левој каротидној артерији стабилан плак је евидентиран у 48,3% случајева, а у 26,7% нестабилан плак (графикон 20).

У другој групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом чешће су евидентирани нестабилни плакови. У десној каротидној артерији евидентиран је стабилни плак у 31,7% случајева, док је нестабилан плак био присутан у 35,0% случајева. У левој каротидној артерији стабилан плак је евидентиран у 26,7% случајева, а у 40,0% нестабилан плак (графикон 20).



Графикон 20. Заступљеност типа плака у првој и другој групи, лево и десно, у процентима.

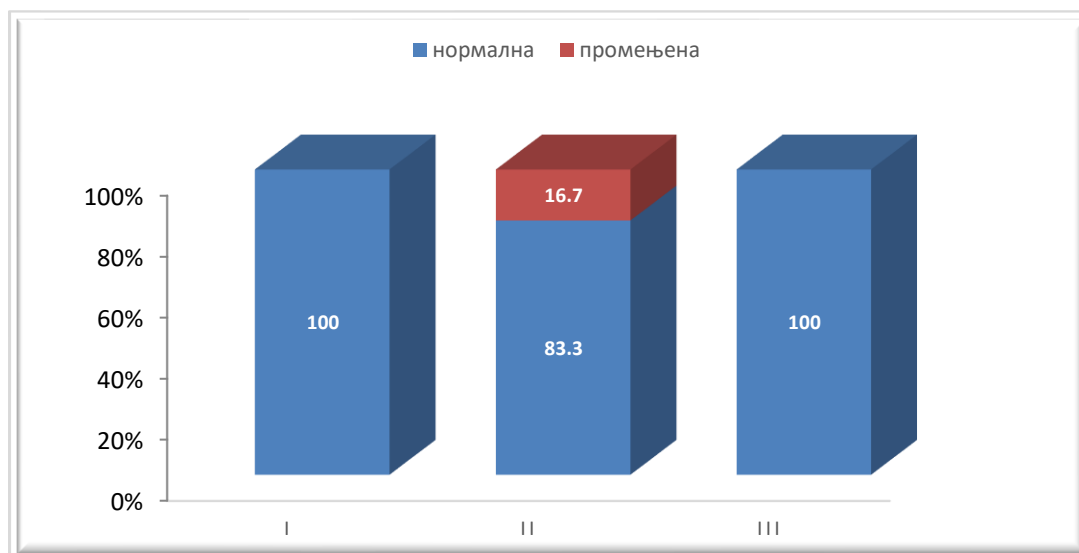
II л – друга група, лева каротидна артерија; II д - друга група, десна каротидна артерија;

I л – прва група, лева каротидна артерија; Id - друга група, десна каротидна артерија

Неуропсихолошко тестирање

Оријентација у вмену и простору

Промене у оријентацији у времену и простору регистроване су код 16,7% пацијената у другој групи са симптоматском каротидном стенозом (графикон 21).



Графикон 21. Неуропсихолошко тестирање / приказ оријентације у времену и простору (%).

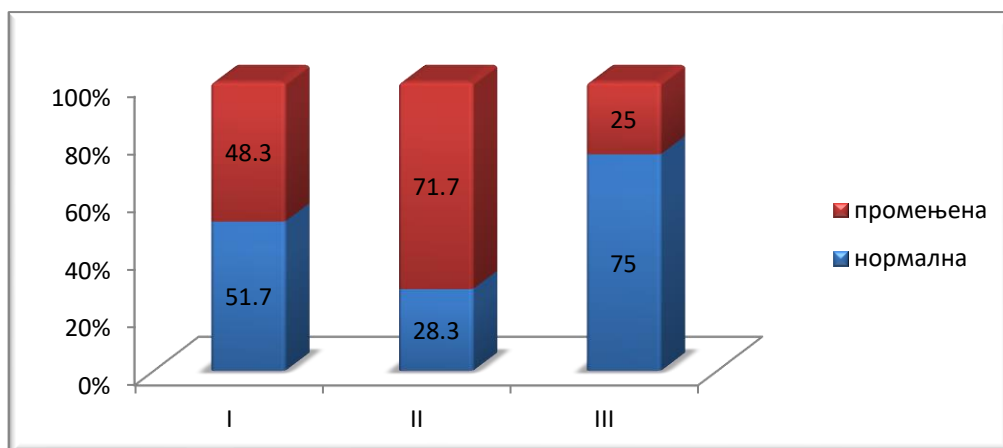
I/II сигнификантно – $p < 0.01$

I/III сигнификантно – $p < 0,01$

II/III сигнификантно – $p < 0.01$

Пажња

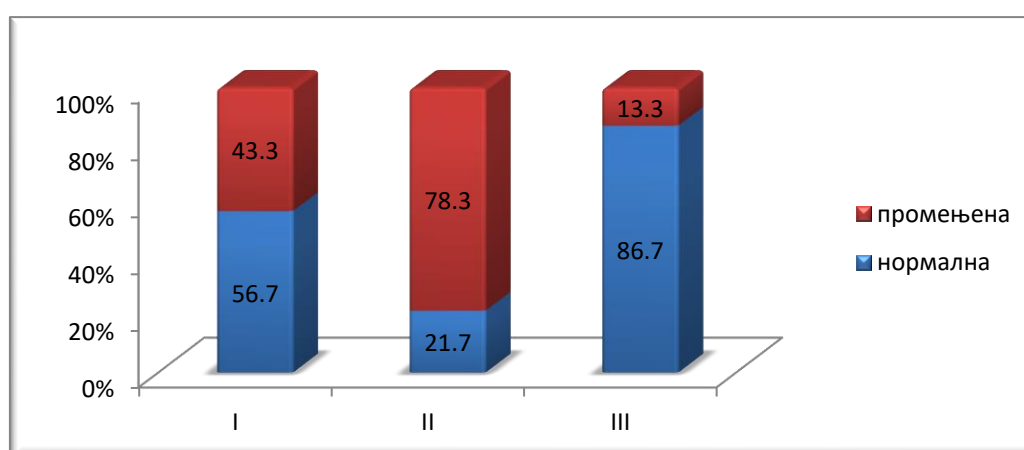
Дефицит пажње забележен је код 48,3% у првој групи, 71,7% у другој групи и 25,0% у контролној (трећој) групи пацијената (графикон 22). Разлика између учесталости дефицита пажње је статистички сигнификантна између I групе у односу на II групу ($p < 0,01$), I насупротив III (контролној) групи ($p < 0,01$), као и II насупротив III групе ($p < 0,001$).



Графикон 22. Приказ неуропсихолошког тестирања / пажња (%).

- I/II сигнификантно – $p < 0,01$
 I/III сигнификантно – $p < 0,01$
 II/III сигнификантно – $p < 0,001$

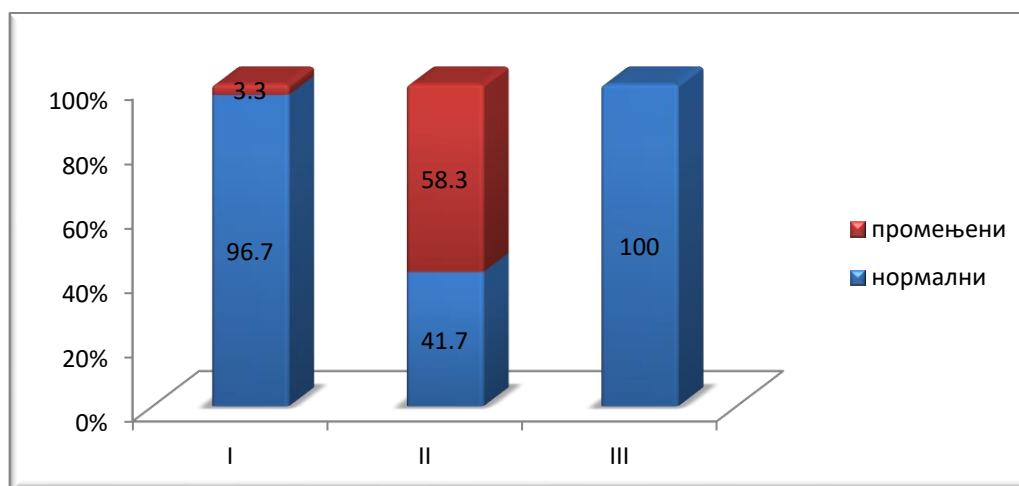
Дефицит калкулије регистрован је у 43,3% пацијената у првој групи, а највећи проценат од 78,3% у другој групи и 13,3% у контролној (трећој) групи испитаника (графикон 23). Процентуална разлика регистрована између промене у калкулији била је статистички сигнификантна између II групе насупротив I групи и II и III као и II насупротив III групе – $p < 0,001$.



Графикон 23. Приказ неуропсихолошког тестирања / калкулија (%).

- I/II сигнификантно – $p < 0,001$
 I/III сигнификантно – $p < 0,001$
 II/III сигнификантно – $p < 0,001$

Оштећење језичких функција забележено је у 3,3% у првој групи у смислу дискретне моторне потешкоће при изговарању речи, у 58,3% у другој групи, а није примећен у контролној (трећој) групи (графикон 24). Процентуална разлика забележена између оштећења језичких функција била је статистички значајна између II и I групе, као и између II и III групе – $p < 0,001$ ($p = 0,0000$). Разлика између I и III групе је статистички несигнификантна ($p > 0,05$).

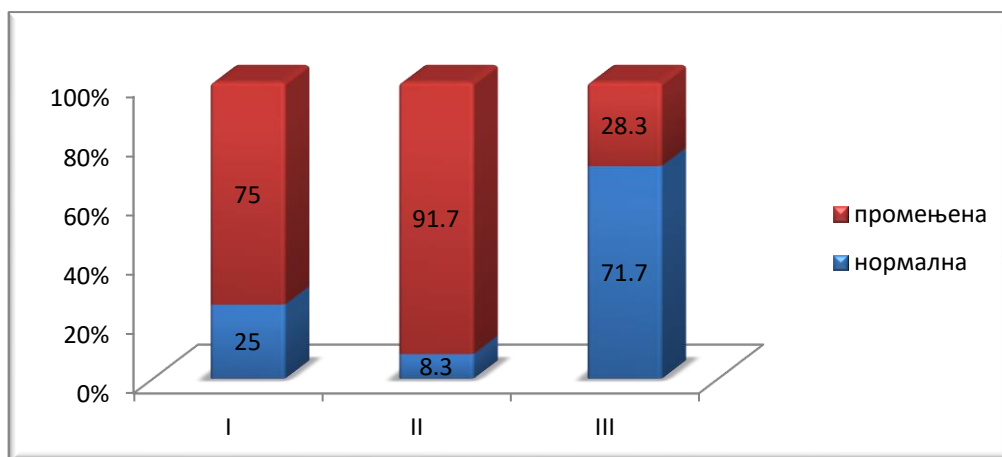


Графикон 24. Приказ неуропсихолошког тестирања / језичке функције (%).

I/II	сигнификантно $p < 0,001$
I/III	сигнификантно $p < 0,001$
II/III	сигнификантно $p < 0,001$

Памћење

Дефицит памћења забележен је код 75,0% пацијената у првој групи, а највећи проценат је био 91,7% у другој групи и 28,3% у контролној (трећој) групи испитаника (табела 16 и графикон 25). Процентуална разлика забележена између дефицита памћења била је статистички значајна између I групе у односу на II групу ($p < 0,05$) и I у односу на контролну (III) групу ($p < 0,001$), како и II у односу на III групу ($p < 0,001$).



Графикон 25. Приказ неуропсихолошког тестирања / памћење.

I/II сигнификантно $p < 0,05$

I/III сигнификантно $p < 0,001$

II/III сигнификантно $p < 0,001$

Структурне промене на КТМ

Табела 14. Приказ резултата КТМ на пријему и контроли.

КТМ пријем/лезије	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
Без лезија	36	60,0	6	10,0	60	100,0
Лева хемисфера	8	13,3	25	41,7		
Десна хемисфера	6	10,0	28	46,7		
Билатерално	10	16,7	1	1,6		
Укупно	60	100,0	60	100,0	60	100,0
Контролна КТМ /лезије	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
Без лезија	36	60,0			60	100,0
Лева хемисфера	8	13,3	27	45,0		
Десна хемисфера	6	10,0	32	53,3		
Билатерално	10	16,7	1	1,7		
Укупно	60	100,0	60	100,0	60	100,0

У налазу КТМ на пријему, структурне лезије су евидентирани код 40% пацијената прве групе, 90% пацијената друге групе. У контролној групи нису евидентирани структурне лезије. Процентуална разлика између прве групе у односу на другу је статистички значајна за $p < 0,001$. Након контролне КТМ, промене су евидентирани код 40% пацијената прве групе и код свих пацијената друге групе. У контролној групи није било структурних лезија.

У налазу КТМ на пријему, лезије у левој хемисфери регистроване су код 13,3% пацијената прве групе и код 41% пацијената друге групе. Процентуална разлика између прве на супрот друге групе је статистички значајна – $p < 0,001$. Резултати контролне КТМ показују повећан број пацијената у другој групи, са лезијама у левој хемисфери (45%), док је број пацијената прве групе са лезијама у левој хемисфери остао непромењен (13,3%). Процентуална разлика између прве на супрот друге групе је статистички значајна $p < 0,0001$.

У налазу КТМ на пријему, лезије у десној хемисфери регистроване су код 10,0% пацијената прве групе и код 46,7% пацијената друге групе. Процентуална разлика између прве на супрот друге групе је статистички значајна – $p < 0,001$. Резултати контролне КТМ показују повећан број пацијената у другој групи, са лезијама у десној хемисфери (53,3%), док је број пацијената прве групе остао непромењен (10,0%). Процентуална разлика између прве на супрот друге групе је статистички значајна за – $p < 0,001$.

У првој групи пацијената са асимптоматском каротидном стенозом, билатералне лезије на КТМ регистроване су код 16,7% пацијената како на пријему, тако и при контроли у скопу енцефалопатичних промена. У другој групи пацијената са симптоматском стенозом, билатералне лезије биле су присутне у 1,6% случајева, јер је акутна лезија била доминантна. Процентуална разлика између прве на супрот друге групе је статистички значајна за $p < 0,01$ (табела 14).

Просечне вредности димензија исхемијске лезије

Просечна димензија исхемијске лезије у првој групи износила је $1,3 \pm 1,95 \text{ cm}^3$, што је остало непромењено и током контроле.

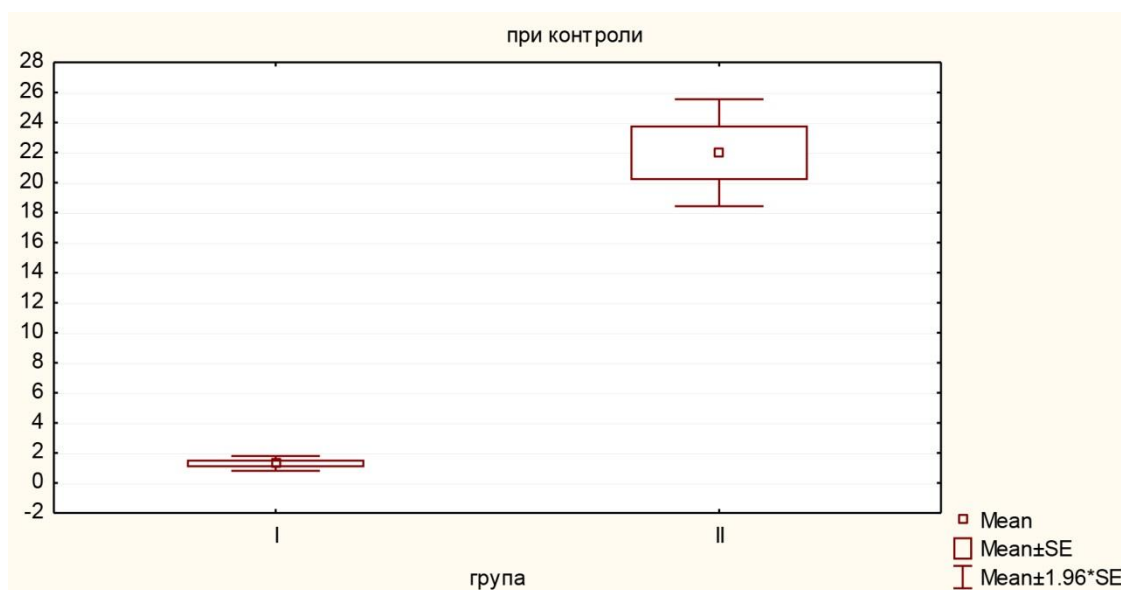
Просечна димензија акутне исхемијске лезије у другој групи износила је $18,4 \pm 14,3 \text{ cm}^3$, а током контроле $22,0 \pm 14,1 \text{ cm}^3$ (табела 15 и графикон 26).

Према Mann-Whitney U Test разлика између просечне димензије исхемијске лезије при пријему и током контроле у обе групе је статистички значајна за $p < 0,001$ ($p = 0,0000$) (табела 15).

Табела 15. Приказ просечне вредности димензија исхемијске лезије у испитиваним групама при пријему и контроли.

Група	Димензије исхемијске лезије/пријем (cm^3)	Димнзије исхемијске лезије/ контрола (cm^3)
I (60 пацијената)	$1,3 \pm 1,95$	$1,3 \pm 1,95$
II (60 пацијената)	$18,4 \pm 14,3$	$22,0 \pm 14,1$
III (60 пацијената)	0	0

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) \pm стандардна девијација (SD)



Графикон 26. Приказ просечне вредности димензија исхемијске лезије (изражене у cm^3), у првој и другој групи пацијената, при пријему и контроли.

Просечна димензија лезија након МНР-а у првој групи била је $1,5 \pm 2,0 \text{ cm}^3$.

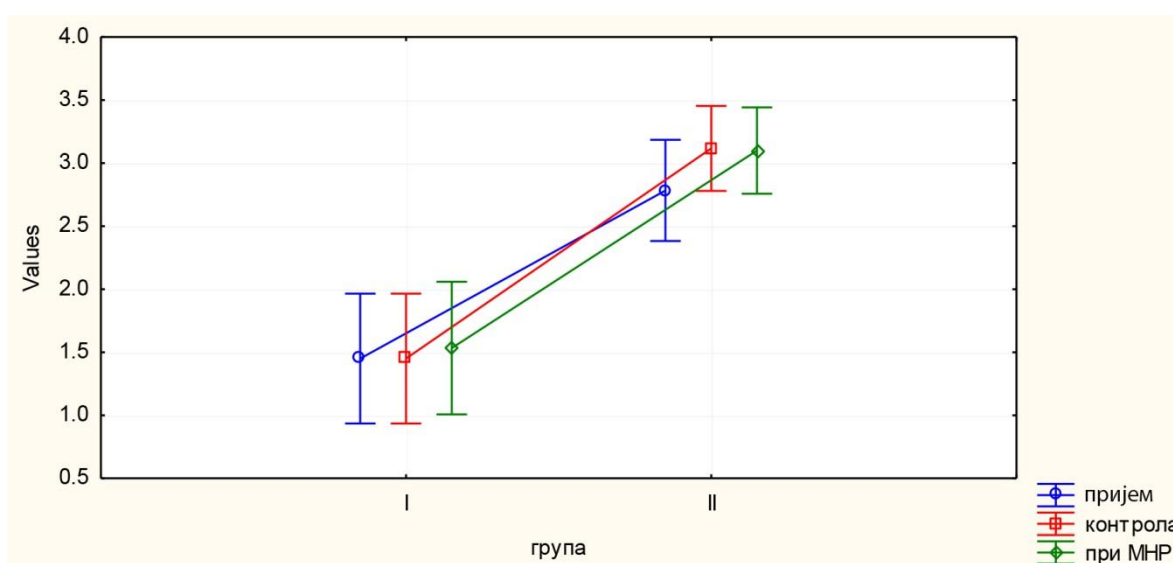
Просечна димензија лезија у другој групи након МНР-а повећава се на $3,1 \pm 1,3 \text{ cm}^3$ (табела 16 и графикон 27).

Према Mann-Whitney U Test разлика између просечне вредности димензије након МНР-а између групе I насупротив групи II је статистички значајна – $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

Табела 16. Приказ просечне вредности исхемијских лезија у испитиваним групама пацијената регистроване нуклеарном магнетном резонанцом (у оквиру 6 месеци).

Група	Димнзије исхемијске лезије / МНР (cm^3)
I (60 пацијената)	$1,5 \pm 2,03$
II (60 пацијената)	$3,1 \pm 1,32$
III (60 пацијената)	0

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) \pm стандардна девијација (SD)



Графикон 27. Приказ просечне вредности у испитиваним групама, при пријему, контроли и МНР.

Паренхиматозне промене су најчешће биле локализоване у паријеталном режњу, како код пацијената са симптоматском, тако и са асимптоматском каротидном стенозом (табела 17).

Табела 17. Приказ лезија регистрованих компјутеризованом томографијом у појединим регијама при пријему и контроли и магнетном резонанцом (%).

КТМ налаз на пријему	I група		II група	
	број	%	број	%
Без лезије	36	60,0	6	10,0
Фронтални	1	1,7	4	6,7
Паријетални	6	10,0	19	31,7
Темпорални	5	8,5	11	18,3
Окципитални	1	1,7	8	13,3
Базалне ганглије	11	18,3		
<i>Контролни КТМ налаз</i>				
Без лезије	36	60,0	0	
Фронтални	1	1,7	4	6,7
Паријетални	6	10,0	21	35,0
Темпорални	5	8,5	13	21,7
Окципитални	1	1,7	8	13,3
Базалне ганглије	11	18,3	14	23,3
<i>МНР налаз</i>				
Без лезије	36	60,0	0	
Фронтални	1	1,7	5	8,3
Паријетални	6	10,0	20	33,3
Темпорални	5	8,5	13	21,7
Окципитални	1	1,7	8	13,3
Базалне ганглије	11	18,3	14	23,3

У првој групи пацијената, са асимптоматском каротидном стенозом, у највећем проценту (60%) нису евидентирани структурне лезије на пријему и овај проценат остаје исти како приликом контролне КМТ (60,0%) тако и након 6 месеци на налазу МНР (60,0%) (табела 17). Код преосталих асимптоматских пацијената са структурним променама, најчешће су евидентирани КМТ промене у базалним ганглијама (код 18,3% пацијената), како при пријему тако и при контролном прегледу, као и у налазу магнетне резонанце, након 6 месеци од пријема. Фронтална лезија забележана је током МНР код једног пацијента. Паријеталне лезије регистроване су код 6 пацијената (10%), а окципиталне код једног пацијента приликом пријема и контроле, при чему је број лезија остао исти и на МНР налазу. Темпоралне лезије, при пријему, регистроване су код 5 пацијента (8,5%), како на пријему, тако и на контролном КМТ И МНР налазу. Процентуална разлика без лезија у односу на регистрацију лезије лобуса била је статистички значајна ($p < 0,001$).

У другој групи пацијената, са симптоматском каротидном стенозом, паренхимске лезије су евидентирани код 90% пацијената, а контролни КТ налаз и накнадни МНР налаз показао је постојање лезија код свих пацијената (табела 17). Код највећег броја пацијената (31,7%), компјутеризованом томографијом на пријему евидентирани су лезије у паријеталном режњу и њихов број се повећавао на контролном налазу КТМ. Лезије у темпоралном режњу евидентирани су код 11 пацијената (18,3%) на пријему и њихов број је повећан на контролном КТМ налазу и налазу МНР. Окципиталне лезије су евидентирани код 8 (13,3%) пацијената и њихов број се није мењао ни након 6 месеци. Фронталне лезије су забележане у мањем броју. Лезије у базалним ганглијама нису евидентирани компјутеризованом томографијом на пријему, али су биле присутне у контролном КТМ и МНР налазу код 14 (23,3%) пацијената. Процентуална разлика која је забележана у присуству лезија и одређеним лобусима при пријему, контроли и МНР није статистички значајна – $p > 0,05$.

У првој групи, магнетном резонанцом су евидентиране лезије можданог паренхима код 40,0% пацијената. У другој групи, паренхиматозне лезије су евидентиране код свих пацијената. У контролној групи нису евидентиране паренхиматозне промене.

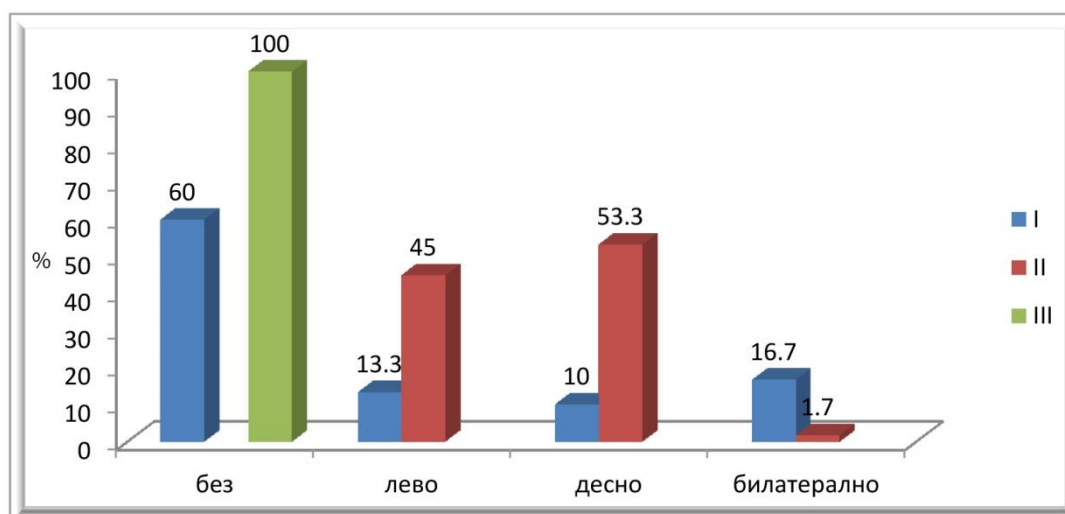
У првој групи, налаз МНР указао је на постојање лезија на левој страни код 13,3%, а у другој групи код 45,0% пацијената. Процентуална разлика између прве у односу на другу групу је статистички значајна за $p < 0,001$.

У првој групи, налаз МНР указао је на постојање лезија десно код 10 % пацијената, а у другој групи код 53,3%, при чему је процентуална разлика између прве насупрот друге групе статистички значајна за $p < 0,001$.

У првој групи билатералне МНР лезије су регистроване код 16,7% пацијената, у другој групи билатералне лезије биле су присутне само код једног пацијента (табела 18 и графикон 28).

Табела 18. Приказ резултата МНР мозга.

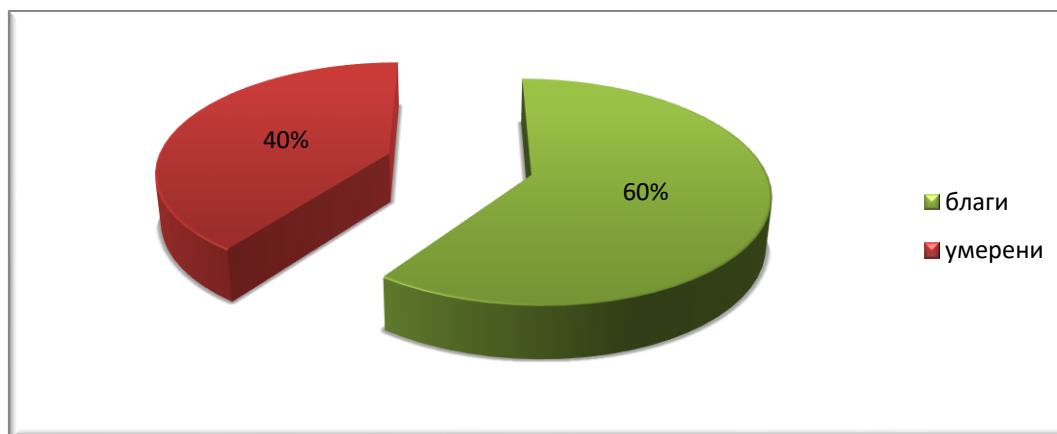
МНР мозга/лезије	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
Без	36	60,0	0		60	100,0
Лево	8	13,3	27	45,0		
Десно	6	10,0	32	53,3		
Билатерално	10	16,7	1	1,7		
Укупно	60	100,0	60	100,0	60	100,0



Графикон 28. Приказ резултата МНР мозга.

Класификација можданог удара у другој групи према NIHSS-овој скали

Према NIHSS-овој скали класификације можданог удара у другој групи са симптоматском каротидном стенозом регистрован је благи мождани удар код 60,0% пацијената и умерени мождани удар код 40,0% пацијената (графикон 29).



Графикон 29. Класификација можданог удара у другој групи према NIHSS-овој скали;

Приказ просечне вредности ACE-R

Просечна вредност резултата у првој групи је износила $78,7 \pm 4,6$, што представља благи когнитивни поремећај.

Просечна вредност резултата друге групе је нижа и износи $65,6 \pm 3,9$, што представља умерено когнитивно оштећење.

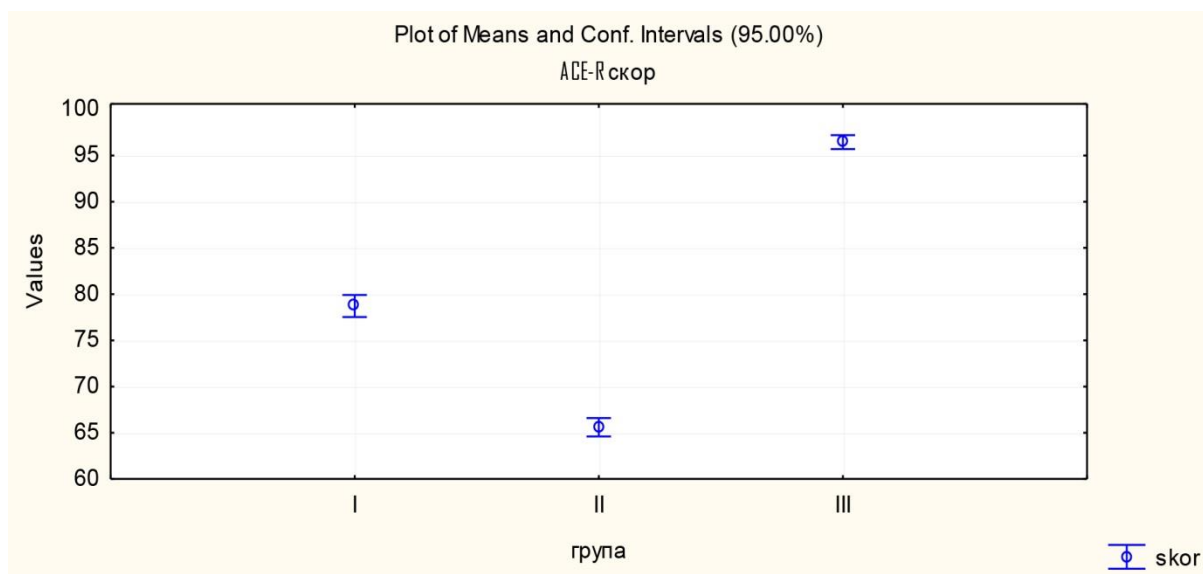
Просечна вредност резултата у трећој групи био је највиши и износи $96,5 \pm 2,9$, што не представља когнитивно оштећење (табела 19 и графикон 30).

Табела 19. Приказ просечне вредности ACE-R резултата у испитиваним групама.

Група	ACE-R	N
I	$78,7 \pm 4,60$	60
II	$65,6 \pm 3,88$	60
III	$96,5 \pm 2,88$	60

Подаци су дати као средња вредност (\bar{X}) \pm стандардна девијација (SD);

N– број пацијената



Графикон 30. Приказ просечне вредности ACE-R резултата у испитиваним групама.

Према Analysis of Variance U, разлика између просечних вредности резултата у испитиваним групама била је статистички значајна за $p < 0,01$ ($p = 0,0020$).

Према Post hoc Tukey HSD тесту разлика је настала због статистички значајне разлике између групе I насупрот II групе, I групе насупрот III групе и групе II насупрот III групе – $p < 0,001$ ($p = 0,0000$).

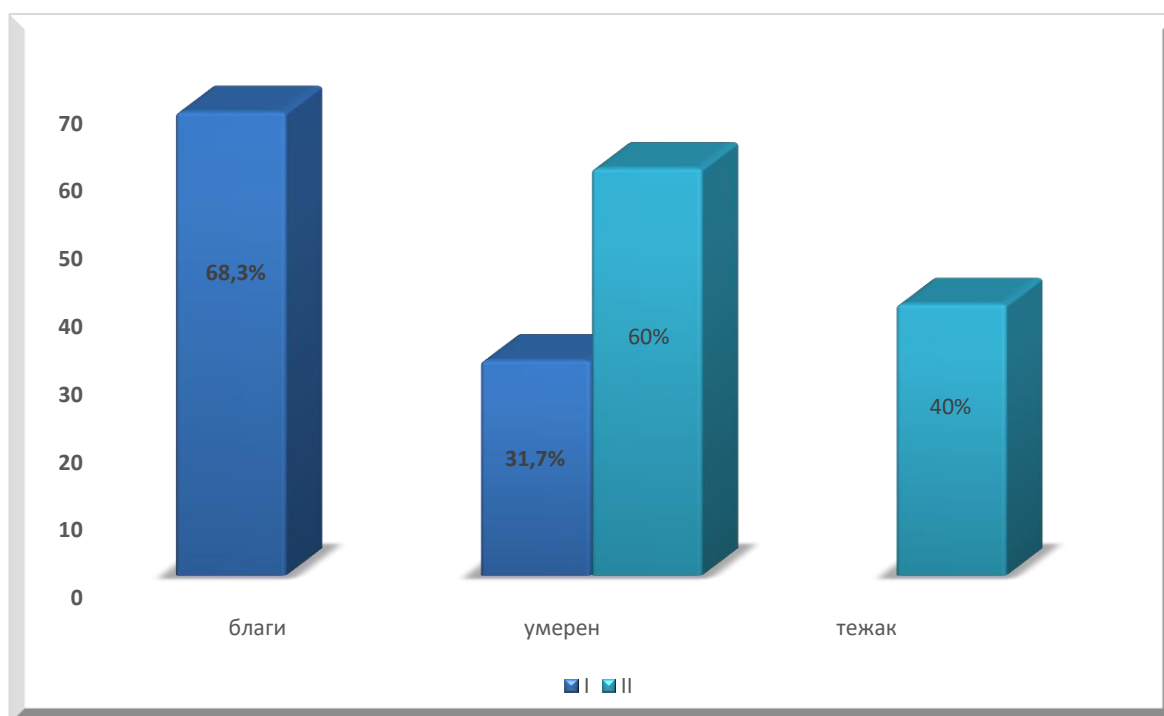
У првој групи регистрован је благи степен когнитивних оштећења мерених ACE-R код 68,3% пацијената и умерен степен когнитивног оштећења у 31,7%, при чему је процентуална разлика статистички сигнификантна – $p < 0,001$ (Difference test, $p = 0,0001$).

У другој групи регистрован је умерени степен когнитивних оштећења мерених помоћу ACE-R код 60,0% пацијената и тешки степен когнитивних оштећења у 40,0% случајева, при чему је проценат разлике статистички значајан за $p < 0,05$ (табела 20 и графикон 31).

У трећој групи нису забележена когнитивна одступања.

Табела 20. Заступљености (%) когнитивних оштећења према АСЕ-R скали у испитиваним групама пацијената.

Степен когнитивних оштећења	I група		II група	
	број	%	број	%
Благи	41	68,3		
Умерен	19	31,7	36	60,0
Тежак			24	40,0
Укупно	60	100,0	60	100,0



Графикон 31. Процентуална заступљености (%) когнитивних оштећења према АСЕ-R скали у испитиваним групама пацијента

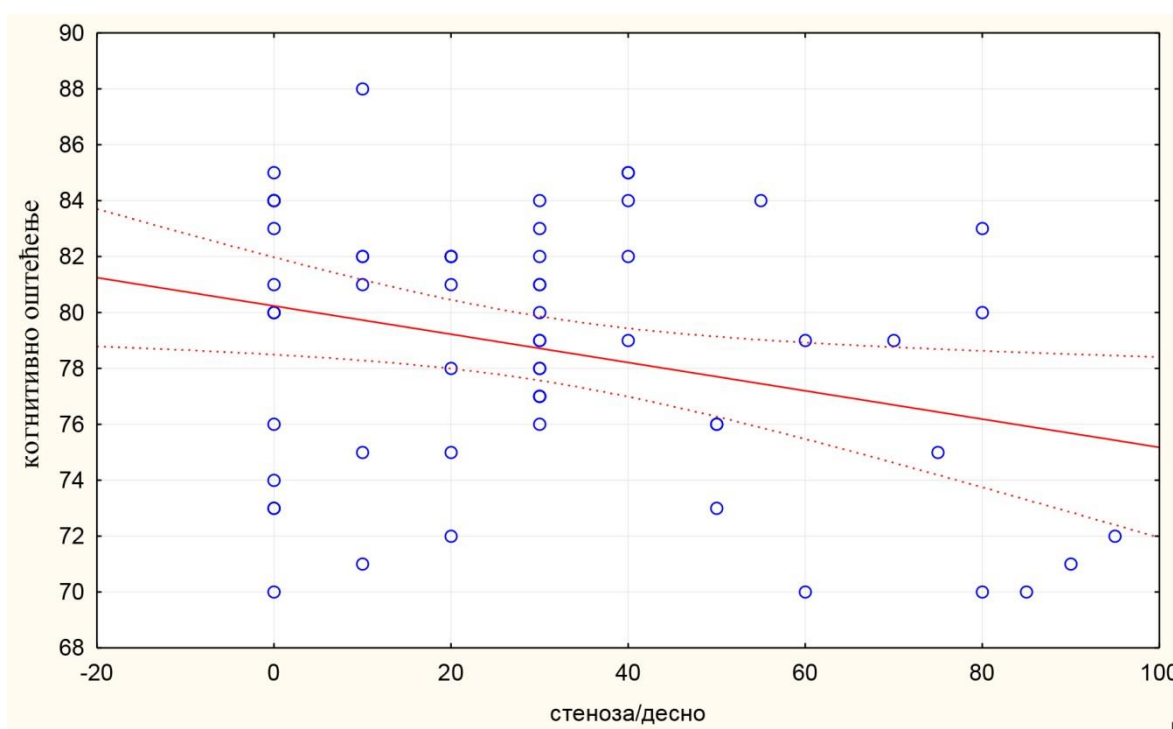
У првој асимптоматској групи пацијената евидентирана је статистички сигнификантна негативна корелација степена когнитивног оштећења и степена стенозе десне каротидне артерије, док у другој групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом, није евидентирана статистички значајна корелација наведених параметара (табела 21 и графикон 32).

Табела 21. Корелације између степена когнитивних оштећења / поремећаја мерених ACE-R тестом и степена стенозе десно.

		Когнитивно оштећење
Стеноза/десно	I група	$r = -0,2923$; $p = 0,023^*$
	II група	$r = -0,1516$; $p = 0,248$

r - Personov коефицијент линеарне корелације

* $p < 0,05$ сигнификатно (CI 95%)



Графикон 32. Корелације степена когнитивних оштећења мерених ACE-R тестом и степена стенозе / десно у првој групи.

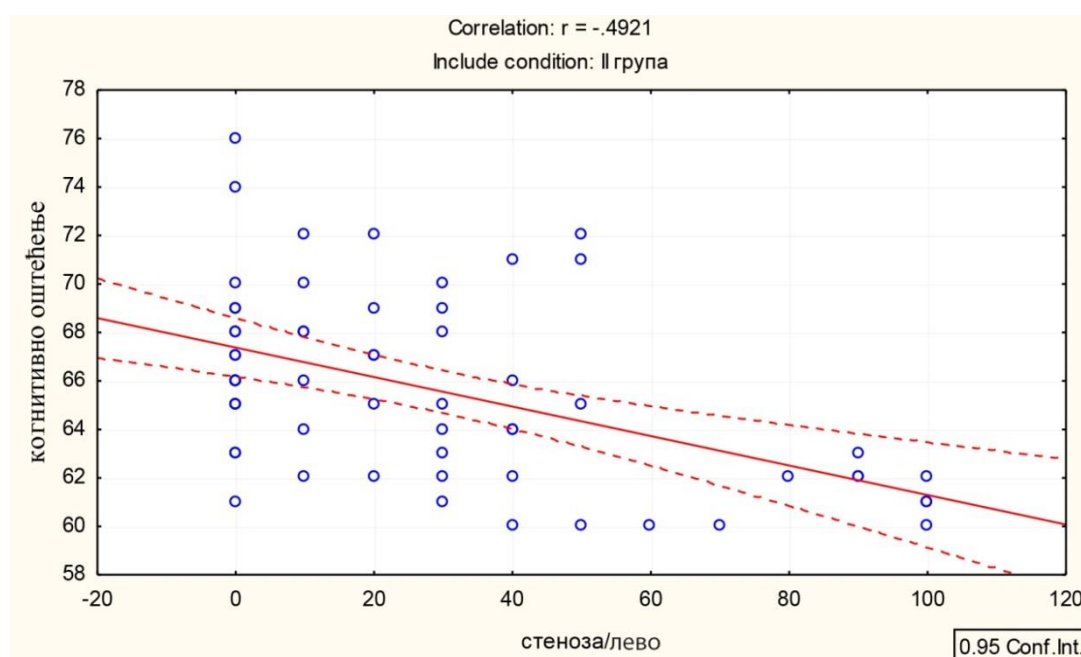
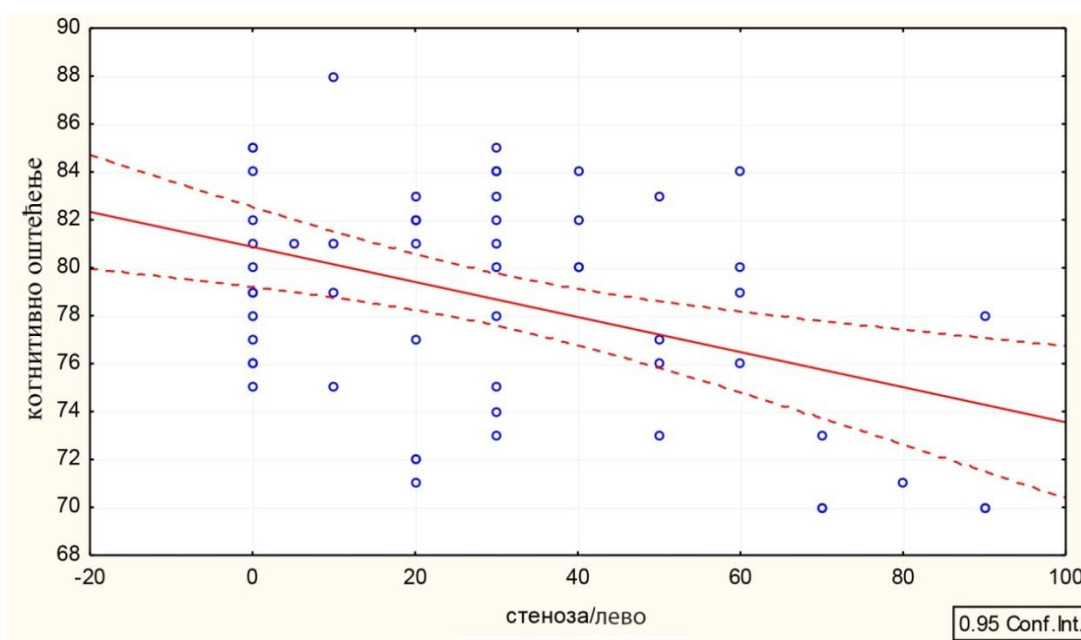
Евидентирана је статистички значајна корелација степена когнитивних оштећења и степена стенозе леве каротидне артерије, како у првој асимптоматској, тако и у другој симптоматској групи пацијената (табела 22 и графикон 33).

Табела 22. Корелације између степена когнитивних оштећења мерених АСЕ-R тестом и степена стенозе лево.

		Когнитивно оштећење
Стеноза/лево	I група	$r=-0,4109$; $p=0,001^*$
	II група	$r=-0,4921$; $p=0,000^*$

r - Personov коефицијент линеарне корелације

* $p < 0,001$ сигнификантно (CI 95%)



Графикон 33. Корелације степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором и степена стенозе / лево у обе групе.

У првој, асимптоматској групи регистрована је статистички значајна повезаност са степеном стенозе десне каротидне артерије и степеном когнитивних оштећења за $p < 0,01$ (Pearson Chi-square: 7,3087, $p = 0,0069$) (табела 23).

Према унакрсној корелацији, високи степен стенозе ($\geq 70\%$) десно повећава шансу за умерени степен когнитивних оштећења за 6 пута у односу на нижи степен стенозе $OR = 6,4286$ (1,2281–33,6505) у првој (асимптоматској) групи.

Према унакрсној корелацији, високи степен стенозе ($\geq 70\%$) десно повећава шансу за тешки степен когнитивног оштећења за 14 пута у односу на нижи степен стенозе $OR = 14,000$ (1,4661–133,6901) у другој групи пацијената.

Табела 23. Табела контингенције између степена когнитивних оштећења мереног ACE-R скором и степена стенозе десне каротидне артерије у првој групи пацијената.

Степен стенозе/десно	Благи степен/когниција (бр. пацијената)	Умерени степен/когниција (бр. пацијената)	Укупно (бр. пацијената)
Нема	9	5	14
Низак	27	7	34
Умерени	2	2	4
Високи	3	5	8
Укупно/колоне	41	19	60

У другој групи постојала је статистички сигнификантна повезаност степена стенозе десне каротидне артерије и степена когнитивног оштећења за $p < 0,05$ (Pearson Chi-square: 8,3267, $p = 0,0397$) (табела 24).

Регистрована је статистички значајна повезаност степена стенозе десне каротидне артерије и степена когнитивног оштећења за $p < 0,05$ (табела 24).

Према унакрсној корелацији, ниски степен стенозе (0–50%) десно не претставља фактор ризика, напротив, смањује шансу за тешки степен когнитивног оштећења у односу на висок степен стенозе $OR = 0,0714$ (0,0435–0,8670) у другој групи пацијената.

Табела 24. Табела контингенције између степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором и степена десне каротидне стенозе у другој групи пацијената.

Степен стенозе/десно	Умерени степен/когниција (бр. пацијената)	Тежак степен/когниција (бр. пацијената)	Укупно (бр. пацијената)
Нема	10	8	18
Низак	21	9	30
Умерен	4	1	5
Висок	1	6	7
Укупно	36	24	60

Примећена је статистички сигнификантна повезаност степена стенозе лево и степена когнитивног оштећења – $p < 0,01$ (Pearson Chi-square: 11,4363, $p = 0,0096$) у првој (асимптоматској) групи (табела 25).

Према унакрсној корелацији, високи степен стенозе ($\geq 70\%$) леве каротидне артерије повећава шансу за озбиљни степен когнитивних оштећења за 20 пута у поређењу са ниским степеном стенозе $OR = 20,5714$ (2,1077–200,7823) у првој групи пацијената.

Табела 25. Табела контингенције између степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором и степена стенозе леве каротидне артерије у првој групи пацијената.

Степен стенозе/лево	Умерени степен/когниција (бр. пацијената)	Тежак степен/когниција (бр. пацијената)	Укупно (бр. пацијената)
Нема	11	3	14
Низак	24	7	31
Умерен	5	3	8
Висок	1	6	7
Укупно	41	19	60

У другој групи запажена је статистички значајна повезаност степена стенозе лево и степена когнитивног оштећења – $p < 0.01$ (Pearson Chi-square: 13,7759, $p = 0,0032$) (табела 26).

Забележена је статистички значајна повезаност са степеном (низак и висок) стенозе лево и степеном (умереним и тешким) когнитивног оштећења – $p < 0,01$ (Pearson Chi-square: 6,7080, $p = 0,0096$) у другој групи (табела 26).

Према унакрсној корелацији, високи степен стенозе ($\geq 70\%$) лево повећава могућност тешког степена когнитивних оштећења у поређењу са ниским степеном стенозе за 11 и по пута $OR = 11,693$ (1,3016–105,0321) у другој групи.

Према унакрсној корелацији, низак степен стенозе (0-50%) лево није фактор ризика, напротив, смањује вероватноћу озбиљног степена когнитивног оштећења $OR = 0,1941$ (0,0435–0,8670) у другој групи.

Табела 26. Табела контингенције између степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором и степена стенозе / лево у другој групи.

Степен стенозе/лево	Умерени степен/когниција (бр. пацијената)	Тежак степен/когниција (бр. пацијената)	Укупно/редови (бр. пацијената)
Нема	16	3	19
Низак	17	11	28
Умерени	2	2	4
Висок	1	8	9
Укупно	36	24	60

Корелација маркера запаљења и дебљине имт

У првој групи пацијената, са асимптоматском каротидном стенозом, између вредности $TNF\alpha$ и дебљине ИМТ како леве, тако и десне каротидне артерије, није евидентирана статистички сигнификантна корелација ($r = 0,09$, $r = -0,07$). Такође није постојала статистички значајна корелација вредности фибриногена и дебљине ИМТ десне и леве каротидне артерије ($r = 0,08$; $r = 0,04$), као нити између вредности CRP и дебљине ИМТ десне и леве каротиде ($r = 0,12$; $r = 0,16$).

У другој групи пацијената, са симптоматском каротидном стенозом, између вредности $TNF\alpha$ и дебљине ИМТ како леве, тако и десне каротидне артерије, није евидентирана статистички сигнификантна корелација ($r = -0,09$, $r = -0,07$). Такође, није по-

стојала статистички значајна корелација вредности фибриногена и дебљине ИМТ десне и леве каротидне артерије ($r=0,08$; $r=0,04$), као нити између вредности CRP и дебљине ИМТ десне и леве каротиде ($r=0,12$; $r=0,16$).

Корелација фактора ризика и степена когнитивних оштећења

У првој групи са асимптоматском каротидном стенозом није постојала статистички сигнификантна повезаност између хипертензије и степена когнитивних оштећења – $p>0,05$ (Pearson Chi-square: 0,0041, $p=0,9492$).

У првој групи са асимптоматском каротидном стенозом није постојала статистички значајна повезаност између дијабетеса и степена когнитивних оштећења за $p>0,05$ (Pearson Chi-square: 0,025674, $p=0,8727$).

Није утврђена статистички значајна повезаност хиперхолестеремije са степеном когнитивног оштећења – $p>0,05$ (Pearson Chi-square: 2,5277, $p=0,1119$) у првој групи са асимптоматском каротидном стенозом.

У првој групи са асимптоматском каротидном стенозом није постојала статистички значајна повезаност између употребе алкохола и степена когнитивних оштећења – $p>0,05$ (Pearson Chi-square: 2,1546, $p=0,1421$).

Није утврђена статистички значајна повезаност између пушења и степена когнитивних оштећења – $p>0,05$ (Pearson Chi-square: 0,0104, $p=0,9189$) у првој групи са асимптоматском каротидном стенозом.

Табела 27. Приказ броја пацијената из обе групе према FРТОВ-у приликом пријема у погледу степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором.

FРТОВ при пријему / степен	I група		Укупно	II група		Укупно
	благ	умерен		умерен	тежак	
Нема	35	13	48	5	1	6
Фронтални режањ				3	1	4
Паријетални режањ	1	0	1	9	10	19
Темпорални режањ	1	2	3	7	4	11
Окципитални режањ	1	0	1	5	3	8
Базалне ганглије	3	4	7	7	5	12
Укупно	41	19	60	36	24	60

Табела 28. Приказ броја пацијената из обе групе према FРТОВ-у приликом контролни КТ у погледу степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором.

FРТОВ контрола / степен	I група		Укупно	II група		Укупно
	благ	умерен		умерен	тежак	
Нема	33	13	46			
Фронтални режањ				3	1	4
Паријетални режањ	1	0	1	11	10	21
Темпорални режањ	2	2	4	9	4	13
Окципитални режањ	1	0	1	5	3	8
Базалне ганглије	4	4	8	8	6	14
Укупно	41	19	60	36	24	60

Табела 29. Приказ броја пацијената из обе групе према FРТОВ-у приликом МНР у погледу степена когнитивних оштећења мереног АСЕ-R скором.

FРТОВ МНР / степен	I група		Укупно	II група		Укупно
	благ	умерен		умерен	тежак	
Нема	26	9	35			
Фронтални режањ	1	0	1	3	2	5
Паријетални режањ	4	2	6	11	9	20
Темпорални режањ	3	2	5	9	4	13
Окципитални режањ	1	0	1	5	3	8
Базалне ганглије	6	6	12	8	6	14
Укупно	41	19	60	36	24	60

Није примећена статистички значајна повезаност између локације лезија при пријему, контроли и МНР у групама насупротив степену когнитивног оштећења мереног АСЕ-R скором – $p > 0.05$ (табеле 27, 28, 29).

6. ДИСКУСИЈА

Теорија да асимптоматска каротидна стеноза игра важну улогу у оштећењу когнитивних функција заједно са васкуларним факторима ризика који учествују у развоју атеросклерозе и болестима повезаним са овим процесом, као што је каротидна болест, добија све више присталица у савременој научној литератури.

Последњих година све је веће интересовање за проучавање улоге каротидне стенозе у детериорацији когнитивних функција. Са тим у вези, ова студија је дизајнирана и спроведена са циљем пружања доприноса даљем етиопатогенетском расветљавању наведене проблематике.

У том циљу, спроведено је истраживање које је обухватило 120 пацијената са документованом артеријском каротидном стенозом са и без можданог удара и контролну групу од 60 особа без каротидне стенозе. Основни циљ ове студије је био да се утврди повезаност између асимптоматске каротидне стенозе и когнитивних поремећаја, као и повезаност ових параметара са конституционалним, васкуларним и инфламаторним факторима ризика за каротидну стенозу.

Конституционални фактори ризика односе се на узраст, пол и позитивну породичну анамнезу. Резултати истраживања показују да ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести прогресивно расте с годинама, а разлог за то је вероватно последица константне прогресије и кумулативне природе атеросклеротског процеса (150, 151, 152).

Спроведена истраживања такође показују да је позитивна породична анамнеза значајно повезана са већим ризиком од превремене кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести, посебно код женског пола (160).

Што се полова тиче, према подацима из литературе, мушкарци имају већи ризик од ипсилатералног можданог удара од жена. Истовремена присутност вишеструких васкуларних фактора ризика генерално не прави сигнификантну разлику између мушкараца и жена у погледу пола. Ипак, веће средње доба за мушкарце и већа преваленца дијабетеса и дислипидемије повећавају степен васкуларног ризика мушкараца у односу на жене. Ови подаци додатно наглашавају могућност да ризик од ипсилатералног удара код каротидне стенозе модулира комплексне интеракције између васкуларних фактора и пола. Неправилна површина плака и степен стенозе > 70% повећавају ризик од ипсилатералног можданог удара у односу на женску популацију. Утицај унутрашњих фактора, као што су хормони, коагулација и генетика, могу објаснити разлике у односу

на пол. Виши статус естрогена код жена пружа заштиту од цереброваскуларних болести. У експерименталним моделима можданог удара проузрокованих оклузијом средње мождане артерије, жене су биле заштићеније од исхемијске повреде за разлику од мушкараца (215, 216). Резултати нашег истраживања показују доминацију мушкараца у односу на жене како у групи пацијената са симптоматском, тако и код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом, шта се поклапа са подацима из литературе.

Што се тиче васкуларних фактора ризика, бројна истраживања показала су значајну повезаност повишеног систолног крвног притиска са каротидном атеросклерозом (217, 218). Трајање хипертензије (> 15 година) повећава ризик од атеросклерозе за око 2,5 пута и доводи до већег ризика од појаве стенозе унутрашње каротидне артерије. Liaris и сарадници (219) открили су да је повишен артеријски притисак повезан са стенозом унутрашње каротидне артерије, повећавајући тако ризик за ипсилатерални мождани инфаркт. Високи крвни притисак доводи до таложења холестерола у артеријама, што повећава ризик од руптуре атеросклеротског плака шта доводи до појаве можданог инфаркта.

Резултати наше студије су у корелацији са подацима из литературе (219, 220, 221). У нашој студији, значајан проценат хипертензије забележен је у све три групе испитаника (95,0%, 91,7% и 78,3%). Број пацијената са хипертензијом је био статистички значајно већи у групи са стенозантним каротидним променама, како симптоматским, тако и асимптоматским, у односу на контролну групу без стенозантних промена. Код наших пацијената, присуство хипертензије повећава пет пута вероватноћу асимптоматских стенотичких промена. У групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом, присуство хипертензије повећава шансу за стенотичке промене, три пута.

Постоје бројне епидемиолошке студије и мета анализе које јасно показују повезаност дијабетеса и цереброваскуларних и кардиоваскуларних болести. Према „Framingham Heart Study“, пацијенти са дијабетесом имају 2–4 пута већи ризик од развоја кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести (222).

Ризик од појаве и прогресије кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести код пацијената са шећерном болешћу допуњено са једним или два фактора ризика (пушење, хиперлипидемија, хипертензија, итд.) значајно повећава ризик од смрти, према MRFIT студији (223). Према PROCAM студији (Prospective Cardiovascular Munster), сам дијабетес и хипертензија повећавају ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести за 2,5 пута, а присутни заједно за 8 пута, док хиперлипидемија

повећава ризик 16 пута, а удружена са дијабетесом и артеријском хипертензијом повећава ризик за 20 пута (224).

У нашем истраживању проценат разлике између група у односу на дијабетес био је статистички несигнификантан. Није било статистички значајне повезаности између регистрације дијабетеса и стеноличких промена у различитом степену, у првој, асимтоматској групи пацијената. Такође није било статистички значајне повезаности између регистрације дијабетеса и симптоматских стеноличких промена. У студији Kaul и сарадници (225) дијабетес је проглашен стабилним независним фактором у вези са стенозом унутрашње каротидне артерије. Иста студија показала је значајан (6,2 пута) повећани ризик од развоја стенозе унутрашње каротидне артерије са дијабетесом у трајању више од 15 година. Такође је потврдила да дијабетес је значајно повезан са абнормалностима интимо-медијалног слоја (225, 226, 227). За разлику од података из литературе, у нашој групи испитаника није регистрована статистички значајна повезаност дијабетеса, као изолованог фактора ризика и симптоматске и асимptomатске каротидне стенозе.

Повећање ризика од можданог удара код пацијената са хиперхолестеролемијом износи 1–2,6 пута, при чему хиперхолестеролемија убрзава атеросклерозу или може изазвати генерисање атерозних емболуса које могу изазвати мождани удар или транзиторни исхемични атак. Хронична хиперхолестеролемија директно нарушава функцију ендотелних ћелија стварањем реактивних група кисеоника који убрзавају разградњу азотног оксида смањујући његову вазодилатацијску активност, чиме се повећава локално оптерећење (168).

Резултати наше студије показују да је анамнестички податак о хиперхолестеролемији постојао у све три групе испитаника. У првој групи испитаника, са асимptomатском каротидном стенозом, регистрована је статистички значајна повезаност између постојања дијагнозе хиперхолестеролемије и стеноличких промена различитог степена. Присуство хиперхолестеролемије повећава шансу за асимptomатске стеноличке промене, различитих степена 15 пута. Такође, запажена је статистички сигнификантна повезаност између хиперхолестеролемије и симптоматских стеноличких промена. Присуство хиперхолестеролемије повећава шансу за стеноличке промене различитог степена за пет и по пута у другој групи. Треба нагласити да су сви испитаници у првој асимptomатској и другој симптоматској били на редовној терапији статинима, тако да су просечне вредности биле у границама физиоложких варијација. Подаци из наше сту-

дије подударају се са подацима из других светских студија које су истакле дислипидемију као важан фактор ризика за цереброваскуларне болести и исхемијски мождани удар (225).

Постоји низ студија о протективном дејству алкохола на појаву и прогресију кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести код пацијената који су узимали умерене количине (1-3 пића), у поређењу са апстинентима. Истовремено, резултати других студија показали су да се ризик смањује без обзира на врсту алкохолног пића све док се конзумира у умереним дозама (228, 229, 230, 231). Међутим, умерени унос алкохола, с друге стране, повећава ниво триглицерида у крви, доводи до повећања телесне тежине, као и до повећаног пушења, што доказује да унос алкохола има више штете него користи а такође може довести до потенцирања других фактора ризика као што су артеријска хипертензија, малигне аритмије, мождани удар, изненадна срчана смрт и друге болести (232).

У нашој студији у све три групе испитаника забележено је конзумирање алкохола. У првој групи је конзумирање алкохола износило 28,3%, у другој групи 36,7%, а у трећој 38,3%. Процент разлике је статистички незнатан. Није примећена статистички значајна повезаност између конзумирања алкохола и стенотичких промена у првој групи испитаника са асимптоматском каротидном стенозом. Такође није евидентирана статистички значајна повезаност између конзумирања алкохола и симптоматских стенотичких промена ни у групи испитаника са симптоматским каротидним променама.

Идеја да је пушење цигарета уско повезано са појавом кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести датира из низа студија које су потврдиле њихову повезаност, чинећи пушење цигарета модификованим фактором ризика (233, 234). Некада се сматрало да се ризик од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести повећава са бројем попушених цигарета дневно, али новије студије су јасно показале штетне ефекте врло малих количина никотина, унешене чак и пасивним путем (235, 236, 237).

Навике пушења забележене су у све три групе испитаника у нашем истраживању. У првој групи испитаника са асимптоматском каротидном стенозом, евидентирано је 51,7% пушача. Процент пушача је био нешто већи у групи испитаника са симптоматском каротидном стенозом – 60,0%. Најмањи број пушача (35,0%) евидентиран је у контролној групи испитаника без каротидне стенозе. Разлика у проценту пушача друге групе испитаника (са симптоматском каротидном стенозом) и контролне групе је

била статистички сигнификантна, док остале разлике нису показивале статистичку сигнификантност. Није запажена статистички сигнификантна повезаност између пушења и стеноличких промена у различитом степену, у првој групи испитаника са асимптоматском каротидном стенозом. За разлику од прве групе, у другој групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом повезаност између пушења и стеноличких промена је статистички значајна. Пушење повећава шансу за стеноличке промене различитог степена за два и по пута у групи са симптоматском каротидном стенозом.

Различита клиничка и експериментална истраживања показала су да пушење може да поремети вазомоторни тонус крвних судова и проузрокује атерогенезу као и тромбозу у више васкуларних регија (225).

Студија Kaul-а и сарадника (225) открила је значајну повезаност пушења са каротидном стенозом, при чему пушење као фактор ризика има независну асоцијацију са каротидном стенозом. Пушачки стаж дужи од 15 година готово је удвостручио ризик од каротидне стенозе, што се поклапа са резултатима наше студије.

Резултати досадашњих студија потврђују повезаност између појединачних фактора ризика и абнормалности интимо-медијалног слоја каротидних артерија, при чему комбинација више фактора ризика може погоршати атерогенезу каротидних крвних судова. Тако, дијабетес у комбинацији са хиперхолестеролемијом, хипертензијом или пушењем, повећава ризик за повећање дебљине интимо-медијалног слоја (238). Слично томе, комбинација три фактора ризика – дијабетес, пушење и хипертензија – 7,3% повећава ризик од атеросклерозе. Сходно томе, може се закључити да превенција фактора ризика може у великој мери спречити атеросклеротску цереброваскуларну болест (239).

Од инфламаторних фактора ризика, фактор некрозе тумора алфа ($\text{TNF}\alpha$) игра важну улогу у развоју хроничне упале. У нашем истраживању смо открили да просечна вредност $\text{TNF}\alpha$ у првој групи испитаника са асимптоматском каротидном стенозом износи $5,9 \pm 3,5$ pg/ml, у распону од 0,36 до 16,4 pg/ml. Просечна вредност $\text{TNF}\alpha$ pg/ml у другој групи, са симптоматском каротидном стенозом је највиша и износи $10,8 \pm 7,0$, у распону од 0,428 до 40,657 pg/ml. Просечна вредност $\text{TNF}\alpha$ pg/ml у трећој - контролној групи испитаника је најнижа и износи $2,8 \pm 1,6$, у распону од 0,36 до 7,729 pg/ml.

Наведене средње вредности $\text{TNF}\alpha$ у групи испитаника како са симптоматском тако и са асимптоматском каротидном стенозом биле су статистички значајно више у односу на контролну групу. Такође је утврђена статистички значајна разлика средње вредности $\text{TNF}\alpha$ између прве и друге групе испитаника. Наиме, вредности $\text{TNF}\alpha$ су биле

статистички значајно више у групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом у односу на групу пацијената са асимптоматском каротидном стенозом. Недавни докази говоре да је атеросклероза упално стање. Серумски ниво упалних маркера може послужити као мера за тежину атеросклерозе и ризик од možданог удара (238).

У студији Elkinda-a и сарадника (239), нивои TNF α и рецептора TNF били су повезани са дебљином интимо-медијалног слоја каротидне артерије. Нивои упалних маркера, укључујући TNF-алфа и TNF рецепторе 1 и 2, мерени су имуноанализом код пацијената који нису имали позитивну анамнезу о прележаном možданом удару и урађена ултрасонографија каротидних артерија. Анализирани су пацијенти старости испод и изнад 70 година. Према овој студији, свако повећање нивоа TNF рецептора повећава могућност за задебљање интимо-медијалног слоја каротидних артерија ВЕЋИМ од 1,5 mm.

Такође у истраживању Κυριακιδis-a, утврђена је повезаност каротидних плакова и повишеног нивоа металопроотеиназа и цитокина попут туморског некротичког фактора и интерлеукина 6 (240).

Цитокини су кључни регулаторни гликопротеини који модулирају васкуларну инфламацију. Многи цитокини учествују у стварању атерома и њиховим компликацијама, посебно цитокини ИЛ-6 и TNF алфа (243). Интерлеукин 6 побољшава адхезију ћелија, као и производњу реагенса у акутној фази васкуларне инфламације као што су CRP и TNF α од стране хепатоцита. Високи нивои ИЛ-6 повезани су са нижом ехогеностију каротидног плака и наглашавају ризик од стварања плака (240, 241, 242, 243, 244).

Епидемиолошке студије (242, 243, 244) су показале повећани васкуларни ризик и повећану асоцијацију са повећаним нивоима интерлеукина 6 и фактор некрозе тумора алфа, као и са повишеним нивоом С реактивног протеина и фибриногена. Резултати наше студије су у корелацији са резултатима епидемиолошких студија где се показује да је разлика између средњих вредности фибриногена, средњих вредности CRP-а како и разлика између средњих вредности седиментације у испитиваним групама, статистички значајна, чиме се доказује повећан васкуларни ризик код ових пацијената (242, 243, 244). Међутим, и поред статистички значајно виших вредности маркера запаљења у нашој студији, корелација вредности TNF α , фибриногена, седиментације и CRP са степеном асимптоматске каротидне атеросклерозе није показала статистичку значајност у првој асимптоматској групи пацијената, обострано.

Такође, не постоји статистички сигнификантна корелација између фактора упале и когнитивног статуса пацијената у првој групи са асимптоматском каротидном стенозом.

Вредности леукоцита су биле у границама референтних вредности код свих испитаника, при чему је број леукоцита код пацијената са симптоматском каротидном стенозом био статистички значајно већи у односу на контролну групу.

У студији Zhaojun Li-ја и његових сарадника (245) утврђено је да је руптура каротидне плоче узрокована губитком интегритета фиброзне капе и луминалном крвном комуникацијом с тромбогеним језгром, што доводи до стварања тромба, који потом може да емболизује и захвати каротидну артерију, што резултира настанком можданог удара (246, 247).

Упални одговор сматра се најважнијим условом за развој атеросклерозе и истовремено је главни узрок осетљивости и прекида атеросклеротског плака (248).

Упални процес у плаковима може имати вишеструко дејство које доприноси слабљењу структурног интегритета плака, укључујући инхибицију стварања колагена и растварање фиброзне капе помоћу матричних металопроотеиназа. Студија Zhaojun Li-ја и његових сарадника је такође открила и повећани број циркулишућих ћелија леукоцита у крви и неутрофила и смањен број лимфоцита код пацијената са можданим ударом (245). Статистички значајно већи број леукоцита код пацијената са симптоматском каротидном стенозом у односу на друге две групе испитаника у нашој студији што је у корелацији са подацима из литературе. Управо та корелација између ангиогенезе и упалног процеса каротидних плакова и вредности леукоцита периферне крви као биомаркера нестабилног вулнерабилног плака, пружа поље за даља истраживања ради предвиђања цереброваскуларних догађаја (245, 249, 250).

Каротидна стеноза са задебљањем интимо-медијалног слоја, процентуална заступљеност каротидне стенозе, каротидни плак и његове карактеристике и корелација плака са лакунарним тихим инфарктом

У нашој студији, већи проценат укључених пацијената имао је билатералну стенозу каротидне артерије, али разлика није била сигнификантна у односу на унилатералну стенозу. За идентификацију стенотичних каротидних промена коришћена је ултразвучна дијагностичка метода, која је лако доступна, неинвазивна, брза и безбедна за пацијенте и пружа довољне податке о дебљини зида крвног суда, интимо-медијалног

слоја, присуству плакова и могућој стенози. ИМТ (intima media thickness) користи се као маркер за присуство атеросклеротских промена у крвним судовима и предиктор је кардиоваскуларних догађаја и можданих удара. У нашој студији испитивана је дебљина ИМТ-а на обе унутрашње каротидне артерије и могуће присуство стенотичких промена у процентима. Стеноза је подељена на низак степен стенозе мање од 50%, умерену стенозу од 50% до 70% и тежак степен стенозе више од 70%.

У мета анализи M.de Weerd-а и сарадника засноване на четири основне студије (MDCS – Malmö Diet and Cancer Study, Tromsø, CAPS – Carotid Atherosclerosis Progression Study and Cardiovascular Health Study – CHS) преваленца средњег степена каротидне стенозе (од 50%) кретала се у распону од 0,5% код мушкараца старости до 50 година и 5,7% код мушкараца до 80 година, док се преваленца тешког степена каротидне стенозе (већа од 70%) кретала између 0,1% за мушкарце до 50 година и 1,7% за мушкарце до 80 година. Код жена је преваленца била у распону од 0,2% до 0,9% (251). У односу на наведене резултате, резултати наше студије показују генерално већу преваленцију умерених и тешких стенозантних промена. У првој групи испитаника, са асимптоматским стенозантним променама евидентирана је каротидна стеноза средњег степена испољености, десно код 6,7% од пацијената, и лево код 13,3% од пацијената, а у другој групи, са симптоматским стенозантним променама, десно код 8,3% од пацијената и лево код 6,7% од пацијената. Висок степен каротидне стенозе регистрован је десно код 13,3% од пацијената и лево код 11,7% од пацијената у првој групи, а у другој групи десно код 11,7% од пацијената и лево код 15,0% од пацијената.

Ипак, највећи проценат пацијената у нашој студији имао је низак степен стенозе. У првој, асимптоматској групи, код више од 50% пацијената регистрован је низак степен стенозе како десне тако и леве каротидне артерије. У другој групи пацијената, са симптоматском каротидном стенозом, ниско-процентна стеноза десне каротиде је евидентирана код 51,7% пацијената и леве каротидне артерије код 46,7% пацијената.

У првој групи испитаника са асимптоматским каротидним променама, у већем проценту су погођене каротидне артерије билатерално – 53,3%, док је унилатерална захваћеност евидентирана у 46,7% случајева, при чему процентна разлика није сигнификантна. За разлику од асимптоматске групе пацијената, у другој групи испитаника, са симптоматским каротидним променама, каротидне артерије су у већем проценту погођене унилатерално са 58,3%, док је билатерална захваћеност регистрована у 41,7% случајева. Међутим, процентуална разлика између асимптоматске и симптоматске

групе која је евидентирана у смислу унилатералне и билатералне захваћености је статистички несигнификантна.

Према групи аутора (Langsfeld, Geroulakos, Lusby, Widder) (252) могу се разликовати четири врсте плакова које су дефинисане као фокално задебљање интима крвног суда дебљине преко 1,5 mm, као препоруке за дефинисање врсте плакова: Тип I, ехогени и хомогени плак са јасно обележеном глатком површином; Тип II, мешовита ехогеност са углавном ехогеним деловима и неправилном површином, Тип III, углавном ехолуцентни или хетерогени плак са слабо обележеном површином; Тип IV, плак који није визуализиран или се састоји само од изолованих ехогених тачака у иначе ехолуцентној лезији. Прве две врсте плакова класификоване су као стабилна врста плака према класификацији Gray-Weale, а остале две врсте плакова су класификоване као нестабилне према истој класификацији.

Предпоставља се да је осељивост плака повезана са величином атероматозног језгра, дебљином фиброзне капе и упалом унутар фиброзне капе. Стога нестабилни плакови имају тенденцију да имају танку фиброзну капу и некротично језгро које се налази близу површине, што може проузроковати прекид плака и изливање тромбогеног атерома у крви.

Међутим, ризик од можданог удара на основу структуре каротидног плака и степена каротидне стенозе не може се проценити (252).

У нашем истраживању, у обе групе пацијената, како са симптоматским, тако и са асимптоматским каротидним променама, регистровани су липидно језгро и фиброзна капа у каротидним артеријама десно и лево (76,7%, 66,7%, 75,0% и 66,7%).

У нашој студији, у првој групи пацијената са асимптоматском стенозом проценат стабилног плака био је већи од процента нестабилног плака, што је у складу са подацима из литературе који говоре да су око две трећине атеросклеротичних плакова код асимптоматских пацијената стабилни плакови и само једна трећина нестабилни (253).

Такође је примећено да су стабилни плакови присутни у већем проценту код пацијената женског пола, док су нестабилни плакови присутнији код мушкараца, мада ови резултати нису били статистички значајни. Ови налази се такође слажу са подацима из литературе који сугеришу да су меки нестабилни плакови чешћи код мушкараца (254).

У другој групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом проценат нестабилног плака је већи од процента пацијената са стабилним плаком, што је у складу са подацима из литературе (254).

Највећи проценат регистрованих лакунарних тихих инфаркта био је присутан код пацијената са нестабилним каротидним плаком. Према подацима из литературе, број регистрованих тихих лакунарних инфаркта код асимптоматске каротидне стенозе >50% износи око 34%, а повећава се са порастом нивоа каротидне артеријске стенозе. Око 24% лакунарних тихих инфаркта забележено је у ипсилатералној хемисфери (255).

Дијагностичке методе које се користе за потврђивање лезија у паренхиму мозга (величина и локализација лезије)

У нашој студији за дијагностиковање могућег постојања паренхиматозних можданих лезија коришћена су два типа дијагностичких метода: компјутеризована томографија мозга и нуклеарна магнетна резонанца. У свим групама компјутеризована томографија мозга урађена је у моменту хоспитализације и 48 сати касније, док је нуклеарна магнетна резонанца изведена 6 месеци након хоспитализације.

Компјутеризовано томографско (КТ) скенирање тренутно је златни стандард за скрининг пацијенте са акутним фокалним неуролошким дефицитом. КТ има одређене предности у односу на друге дијагностичке методе због његове поузданости у доказивању јасне разлике између можданог инфаркта и крварења, као и брзе приступачности, посебно важне за земље у развоју (256, 257). Доступност и употреба овог модела снимања значајно је смањила смртност и морбидитет од цереброваскуларних догађаја због могућности брзе дијагнозе, водеће интервенције и праћења.

Међутим, нуклеарна магнетна резонанца (МНР) је осетљивија у раном откривању церебралних исхемијских промена (257, 258). Препоручује се као примарни модел снимања код пацијената са транзиторним исхемијским нападом (ТИА). Студија Moreau F. и сарадника (259) имала је за циљ да директно упоређи сензибилност компјутеризоване томографије и снимања магнетном резонанцом код пацијената са акутним исхемијским лезијама као што су ТИА или мали мождани удар. Студија је укључила пацијенте који су имали неуролошку симптоматологију у току прва 24 сата. У року од 24 сата урађени су КТ и МНР. Акутна исхемијска лезија упоређена је на КТ и МНР а волумен акутне исхемијске лезије је измерен на МНР. Поред тога, волумен акутне исхемијске лезије на МНР, упоређиван је код пацијената који су имали потврду о акутној исхемији и на КТ. Студија је показала да магнетна резонанца има много већу осетљивост од компјутеризоване томографије у идентификовању малих акутних исхемијских лезија. Такође је примећено да су лезије пропуштене компјутеризованом томографијом са малим волумен-

ном инфаркта, идентификоване коришћењем магнетне резонанције. Код пацијената са ТИА или лакунарним можданим ударом, акутна исхемијска лезија је идентификована са МНР код 35-50% пацијената, док су исте лезије нађене код само 10% када је извршена КТ. Исти резултати доказани су и у студији Forster и сарадника у којима је проценат акутних инфаркта доказан на МНР након негативног КТ био већи од 33% (260).

Ова разлика је углавном последица величине тј. волумена инфаркта, јер је осетљивост КТ-а у препознавању исхемијских лезија запремина мањих од 1 cm³ била изузетно слаба (261).

Ограничење наше студије је што КТ и МНР нису примењени истовремено, с тим да је време од појаве симптома до снимања дужи за МНР у поређењу са КТ. Како ране исхемијске промене временом постају све израженије, ова чињеница потенцијално иде у прилог МНР дијагностици (259).

Резултати наше студије у складу су са резултатима предходно наведених студија, с тим што се мора нагласити да је недостатак наше студије чињеница да је нуклеарна магнетна резонанца вршена унутар 6 месеци од момента пријема. Процент доказаних лезија са нуклеарном магнетном резонанцом био је већи у првој групи испитаника са асимптоматском каротидном стенозом.

Просечна димензија исхемијске лезије у првој групи испитаника, са асимптоматском каротидном стенозом је $1.3 \pm 1.95 \text{ cm}^3$, што је остало непромењено и на контролном КТ снимку. Просечна димензија акутне исхемијске лезије у другој групи испитаника, са симптоматском каротидном стенозом је $18.4 \pm 14.3 \text{ cm}^3$, а контролне вредности ($22.0 \pm 14.1 \text{ cm}^3$) су биле статистички значајно веће.

Просечна вредност димензије исхемијске лезије након МНР – а у првој групи била је $1.5 \pm 2.0 \text{ cm}^3$. Просечна вредност димензије акутне исхемијске лезије приликом МНР-а повећана је на $3.1 \pm 1.3 \text{ cm}^3$. Разлика између просечне вредности димензије при пријему, након контроле и МНР-а између прве и друге групе испитаника била је статистички значајна.

У нашој студији утврђена је и просечна димензија акутне исхемијске лезије, при пријему и током контроле, и при томе је регистровано повећање инфарктног волумена лезије за време контролног снимања компјутеризованом томографијом и нуклеарном магнетном резонанцом, у другој групи испитаника са симптоматском стенозом. Такође, локализација лезије по лобусима одређена је истовременим одређивањем NIHSS резултата.

Многе студије квантифицирају и процењују локацију и величину лезије можданог удара како би пронашли повезаност са евентуалним неуролошким дефицитом

примећеним после првог можданог удара. Међутим, уобичајено је открити тихе инфаркте као што су лакунарни који нису у корелацији са клиничком сликом. Недавна студија са налазима МНР код две хиљаде људи из опште популације (просечна старост 63,3 године) утврдила је лакунарне мождане ударе у 7,2% испитаника и открила је да је преваленца таквих можданих удара повећана са годинама (262).

Аутори „Cardiovascular Health Study“ прегледали су више од три хиљаде учесника старијих од 65 година без познате историје можданог удара и открили су да је 28% људи имало доказе "тихог" можданог инфаркта (263). У року од 4 године, 7,3% особа са лакунарним инфарктом имало је очигледан мождани удар. На основу тога се може закључити да је код пацијената са клинички очигледним првим можданим ударом, појава лакунарног тихог можданог удара честа, било у једној или у обе хемисфере, које претходно нису дале неуролошку симптоматологију.

„Мале“ лезије су дефинисане као оне лезије са обимом од 0,12 до 0,92 cm³. Другим речима, средњи укупни волумен је $\leq 0,8$ cm³ (264).

Величина исхемијских лезија у нашој студији, посебно лезије које су случајно доказане у првој асимптоматској групи у којој су испитаници били без неуролошке симптоматологије, је у корелацији са подацима из литературе (263, 264).

Студије засноване искључиво на инфарктним лезијама углавном не укључују оштећења ткива изван језгра некротичне лезије. Међутим, резултати студије су показали да је обим језгра некротичне лезије углавном повезан са клиничком сликом фокалног неуролошког дефицита (264).

Претходне студије (264) подржавају препоруку да се пери-некротично ткиво укључи заједно са инфарктним лезијама када се промене сагледавају у корелацији са неуролошким дефицитом, сугеришући да ова регија заправо може остати нефункционална код пацијената са хроничним можданим ударом. На пример, Cramer SC и сарадници (265) приметили су да је чак и код добро опорављених пацијената са хроничним можданим ударом активност подручја око језгра, тј. пери-инфарктног ткива, смањена у поређењу с нормалним контролама, што имплицира да ова регија може остати нефункционална након инфаркта. Такође, Seitz и сарадници приметили су трајну депресију церебралног метаболизма и протока крви изван некротичног језгра можданог удара. Све ово сугерише да хроничне структурне лезије мозга откривене на КТ и МНР вероватно одражавају само део можданог ткива захваћеног исхемијом (266).

Присуство лакунарних инфаркта у истој хемисфери није утицало на неуролошки моторички дефицит вероватно због њиховог малог волумена. Међутим, лаку-

нарни инфаркти су основа за когнитивно оштећење које је доказано у неколико студија. Snowdon и сарадници у студији "Nun" сугерирали су да лакуне могу играти улогу у одређивању присутности и тежине симптома Алцхајмерове болести (267).

Неуропсихолошка испитивања и корелација са факторима ризика и локализацијом исхемијске лезије у лобусима когнитивних оштећења са степеном каротидне стенозе, инфламаторним

Неуропсихолошка испитивања у нашој студији спроведена су код свих пацијената, у периоду од 3 до 6 месеци после хоспитализације, применом ACE-R теста. Тестом се процењују пажња, памћење, флуентност, језик и визуоспацијалне способности. Тест има максимални скор 100, а класификација за оштећење когниције је следећа:

Без деменције	ACE-R > 90/100
Благи когнитивни поремећај	ACE-R: 80–90 / 100
Почетна деменција	ACE-R: 65–76/100
Умерена деменција	ACE-R: 35–64/100
Тешка деменција	ACE-R < 35/100

Након испитивања у све три групе, добијени су следећи налази:

Просечна вредност резултата у првој групи испитаника, са асимптоматским каротидним променама износи $78,7 \pm 4,6$, што представља благо когнитивно оштећење.

Просечна вредност резултата у другој групи испитаника, са симптоматским каротидним променама је нижа и износи $65,6 \pm 3,9$, што представља умерено когнитивно оштећење.

Просечна вредност резултата у контролној групи испитаника износи $96,5 \pm 2,9$, што не представља когнитивно оштећење.

Разлика између просечних резултата за три групе била је статистички сигнификантна.

Највећи број пацијената прве групе, са асимптоматским каротидним променама (68,3%) имало је благо когнитивно оштећење мереног ACE-R тестом, док је код преосталих 31,7% пацијената утврђено постојање умереног когнитивног дефицита, при чему је проценат разлике статистички сигнификантан.

У другој групи пацијената са симптоматским каротидним променама, евидентиран је израженији когнитивни дефицит: умерени степен когнитивних оштећења према

АСЕ-R код 60,0% пацијената и тешки степен когнитивних оштећења у 40,0%. Процентуална разлика је статистички сигнификантна.

У трећој-контролној групи нису забележена когнитивна одступања.

Когнитивне дисфункције манифестују се у облику мерљивих поремећаја у различитим активностима, вештинама, знању и интелектуалним способностима (198).

Постоје и специфичне скале за процену функције хипокампуса (говор и памћење), темпорални или фронтални лобус, са којим се може направити психолошка топографска тачна процена можданих лезија.

Резултати студије Tomlinsona и сарадника из 1970. године сугерише да је запремина можданог удара у корелацији са појавом и развојем когнитивних поремећаја. Мождани удар може изазвати васкуларну деменцију када је запремина можданог удара већа од 100 ml (268).

Недавно истраживање Zekry-a и сарадника из 2003. године сугерисало је да укупни волумен можданог удара може објаснити само мали део варијабилности у когницији пацијената са можданим ударом, и открило да инфаркти у стратешким областима играју важну улогу у механизму когнитивног поремећаја и да су повезани са тежином деменције (269). Те стратешке регије су кортикални лимбички региони, фронтални кортекс и бела маса.

Друга истраживања патогенезе показала су да структурне лезије хипокампуса нису повезане само са Алцхајмеровом деменцијом, већ и са когнитивним оштећењем након можданог удара (269).

Студија Szabo и сарадника сугерисала је да би лезије хипокампуса могле да доведу до оштећења трајне меморије, што се сматра уобичајеном последицом исхемије у регији задње мождане артерије (270). Лоцирањем лезија са нуклеарном магнетном резонанцом (МНР), студија је такође показала да инфаркт левог хипокампуса оштећује дугорочну меморију, док оштећење десног хипокампуса узрокује дефицит у невербалној дугорочној меморији, дефинишући разлику између оба хипокампуса.

Друга студија са 658 старијих учесника без деменције са инфарктом сугерисала је да су мождани удар и смањени хипокампални волумен независно асоцирани са когнитивним поремећајем (271).

Постоје докази да је оштећени хипокампални волумен неурона повезан са деменцијом након можданог удара.

Механизми хипокампалних лезија повезаних са когнитивним оштећењем након можданог удара остају несигурни односно нејасни. Li и сарадници су извели студију на

моделу са оклузијом средње мождане артерије и сугерисали да се у оба хипокампуса регистровала повећана габа-ергична трансмисија и смањена активност екстрацелуларне регулисане протеин киназе (ЕРК) што доприноси когнитивном оштећењу након можданог удара (272).

Wen и сарадници сугеришу да је натријум хидроген сулфат NaHS, дериват хидроген сулфида, који је нова врста неуротрансмitera и инхибитор хипокампалног оштећења неурона, смањен код мишева са когнитивним оштећењем после можданог удара (273). Иако се овај атрактивни ефекат појавио на животињском моделу, он је нагласио улогу хипокампуса у васкуларном когнитивном оштећењу.

У нашој студији није примећена статистички значајна повезаност између локације лезија при пријему, контроли и МНР у групама испитаника у односу на степен когнитивног оштећења мереног ACE-R скором.

У нашој студији изабрано је неуропсихолошко тестирање које је неопходно за скрининг пацијената са деменцијом након можданог удара или пацијената са каротидном стенозом, без анамнестичких података о можданом удару и његово идентификовање у раним фазама болести, што би омогућило рану интервенцију и евентуално одлагање развоја когнитивних оштећења уз одговарајућу когнитивну рехабилитацију (274, 275, 276).

Постоје ограничења у чињеници да многи пацијенти, који имају оштећење мозга, обично имају моторичке потешкоће које неповољно утичу на перформансе теста (нпр. цртање) и често имају језичке тешкоће (276, 277).

Студија Lees RA и његових сарадника испитала је корисност ACE-III у откривању когнитивних оштећења након можданог удара. Тест даје податке за когнитивни профил пацијената и као скрининг метода може убрзати дијагностички процес когнитивног дефицита после можданог удара. Показано је да ACE –III има значајну повезаност са другим неуропсихолошким тестовима који испитују само одређени домен. Меморија која је испитивана са ACE-III је повезана са два класична неуропсихолошка меморијска тестирања Free and Cued Selective Reminding Test и the Rey Auditory Verbal Learning. Говор који је испитиван са ACE-III је у корелацији са тестовима који процењују пажњу и егзекутивне функције (trail making test (ТМТ), распон памћења, Stroop тест) (277).

Резултати наше студије показују да су когнитивне функције попут меморије, пажње и калкулије биле измењене код пацијената са каротидном стенозом како симптоматском, тако и асимптоматском, док су промене у оријентацији у времену и простору евидентирание само у групи пацијената са симптоматском каротидном стенозом и то код 16,7% пацијената.

Промењени говор у смислу дискретних моторних потешкоћа при изговарању речи који се посматра као средство комуникације (201) забележен је у 3,3% у првој групи са асимптоматском каротидном стенозом. У другој групи са симптоматском каротидном стенозом забележена је средње тешка моторна дисфазија у више од половине случајева (58,3%), док у контролној (трећој) групи није примећен промењени говор. Процентуална разлика забележена између промењеног говора била је статистички значајна.

Пажња се дефинише као усмереност и усресређеност на одређену радњу, појаву или објект, тј. способност усмеравања према одређеној сврси (278, 279). Промењена пажња забележена је код 48,3% пацијената у првој асимптоматској групи, 71,7% од пацијената у другој симптоматској групи и 25,0% у контролној (трећој) групи. Процентуална разлика између промењене пажње је статистички сигнификантна.

Промене у калкулији регистроване су у 43,3% од пацијената у асимптоматској првој групи, а највећи проценат од 78,3% од пацијената у другој симптоматској групи и 13,3% у контролној (трећој) групи. Процентуална разлика регистрована између промене у прорачуну била је статистички сигнификантна.

Памћење или меморија је сложена психолошка функција која је у стању да запамти, задржи и репродукује информације из претходних искустава. У нашој студији дефицит меморије забележен је код 75,0% од пацијената у првој асимптоматској групи, а највећи проценат је био 91,7% од пацијената у другој симптоматској групи и 28,3% од пацијената у контролној (трећој) групи. Разлика учесталости дефицита памћења била је статистички значајна.

Релативно се мало зна о односу између ИМТ и регионалног церебралног протока крви (rCBF) код старијих особа које немају клиничке манифестације цереброваскуларне болести. Показало се да је ИМТ независни индикатор смањене когнитивне брзине и слабијег извођења тестова вербалне и невербалне меморије, семантичке флуентности и егзактивне функције чак и код појединаца без клиничких манифестација цереброваскуларне болести (280, 281).

У студији која је укључивала старије испитанике, показало се да је: (1) ИМТ повезан са rCBF код испитаника; (2) Већи ИМТ је повезан са нижим rCBF у окципитотемпоралним регионима и вишим rCBF у фронтотемпоралним регионима; (3) Постоје полне разлике између ИМТ и rCBF; (4) Код људи са добро контролисаним крвним притиском, артеријски крвни притисак само минимално утиче на однос између ИМТ и rCBF. У студији је утврђено да виши ИМТ је повезан са нижим rCBF у језичком, задњом окци-

питалном и предњем темпоралном региону. Ови налази указују да убрзано васкуларно старење може бити повезано са rCBF који се смањује у окципитотемпоралном региону. Пошто су ови региони укључени у функцију памћења (284), смањен rCBF у окципитотемпоралним регионима може потврдити везу између когнитивне функције и ИМТ (280).

У студији „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ потврђено је да постоји повезаност високог ИМТ са смањењем перформанси вербалне и невербалне меморије (280). Резултати наше студије указују на сигнификантну корелацију између промена у меморији како код пацијената са асимптоматским тако и са симптоматском каротидном стенозом, што је у корелацији са налазима наведене студије (282).

Такође је показано да је већи ИМТ повезан са вишим rCBF у медијалном фронталном гирусу, путамену и хипокампаљним регионима. Предња медијална темпорална регија у недавној функционалној МНР студији показала је да је ИМТ позитивно повезан са амигдалном активацијом и концентрацијом (283). Асоцијација ИМТ са нижим rCBF у задњем окципитотемпоралном региону указује да ова подручја могу негативно утицати на убрзано васкуларно старење а релативно повећање у rCBF у фронталним и медијалним темпоралним регионима повезаним са вишим ИМТ може претстављати покушај за компензаторно задржавање функције.

Код жена, виши ИМТ корелира са мањим rCBF у темпоралној, окципиталној и паријеталној регији а компензаторно повећање rCBF са вишим ИМТ се види у средњој фронталној, предњој темпоралној регији, инзули и билатерално у путамену. Ови налази су у супротности са налазима код мушкараца код којих више ИМТ вредности корелирају са нижим rCBF само у горњем темпоралном гирусу и са већим rCBF у путамену и десним доњим фронталним гирусом. Разлике у локацији и просторном волумену rCBF код мушкараца и жена могу бити узроковане полним разликама у азотном оксиду и ангиотензину системски израженим у мозгу и заједничкој каротидној артерији (284, 285). Различити нивои полних хормона могу имати ефекат на ендотелијалне факторе као што су простагнанди и хиперполаризујући фактор изведен из ендотелијума, јер су многи од ових фактора везани не само за rCBF већ и за ИМТ (286).

У студији Al-Qazzaz NK и сарадници (287), утврђено је да мождани удар повећава ризик од оштећења когнитивних функција, при чему око 21% преживелих од можданог удара има пад когнитивних функција после трећег месеца. Ово истраживање показује да су демографски подаци за пацијенте са можданим ударом, укључујући старосну доб и пол, повезани са оштећењем когнитивних функција и деменцијом.

Когнитивно оштећење повећавало се са годинама због смањеног церебралног протока. Ово смањење церебралног протока крви у мозгу може оштетити мозак и изазвати опадање когнитивних функција. Поред тога, фактори ризика повезани са можданим ударом, укључујући хипертензију и дијабетес, могу бити повезани са развојем пада когнитивних функција. Пушење је такође фактор ризика за мождани удар који може довести до пада функције меморије (287).

Каротидна стеноза повећава ризик од раног когнитивног оштећења. Стеноза каротидне артерије је добро познат узрок атероемболичког можданог удара. Когнитивно оштећење може коегзистирати код пацијената са можданим ударом са истовременим присуством васкуларних фактора ризика, као што су дијабетес, хипертензија и хиперлипидемија (васкуларно-когнитивно оштећење). Ограничено је познавање изолованог утицаја асимптоматске каротидне стенозе (без можданог удара или транзиторног исхемијског напада) на когнитивне функције, јер већина пацијената има више васкуларних фактора ризика у исто време што доводи до потенцијалног оштећења когнитивних функција. Микроемболичке исхемијске лезије можданог ткива због нестабилног каротидног плака и цереброваскуларна хемодинамска инсуфицијенција могу бити потенцијални механизми који могу довести до опадања когнитивних функција (288, 289).

Когнитивно оштећење код асимптоматске каротидне стенозе јавља се код 4,2% одраслих; преваленца се повећава на 12,5% код мушкараца и 6,9% код жена у доби од 70 година (5, 93).

Цереброваскуларна микроимобилизација и лакунарни инфаркт мозга регистровани су код 15% до 19% пацијената са асимптоматском каротидном стенозом, повећавајући вероватноћу да лакунарни инфаркт може довести до когнитивног оштећења (289).

Студија Џонстон-а и сарадника (98) показала је да је висок степен ($\geq 70\%$) стенозе леве унутрашње каротидне артерије повезан са когнитивним оштећењем и опадањем когнитивних функција током студије. Таква значајна повезаност није примећена код стеноза десне каротидне артерије. Корелација леве каротидне стенозе са когнитивним оштећењем примећена је чак и код учесника без доказа о можданом инфаркту на магнетној резонанци. Горња запажања подржавају идеју да асимптоматска каротидна стеноза може бити независни фактор ризика за когнитивно оштећење (98).

Резултати нашег истраживања поклопају се са налазом ове студије да је когнитивни пад био у статистички сигнификантној негативној корелацији са степеном стенозе леве каротидне артерије код испитника са асимптоматском каротидном стенозом.

7. ЗАКЉУЧАК

У нашој студији изведени су следећи закључци у вези корелације фактора ризика, каротидне стенозе и когнитивних оштећења.

1. Код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом постоји статистички значајна корелација когнитивног статуса и степена каротидне склерозе
2. Степен стенозе каротидних артерија статистички значајно корелира са степеном когнитивних оштећења пацијената са асимптоматском каротидном стенозом.
 - Према унакрсној корелацији, високи степен стенозе ($\geq 70\%$) десне каротидне артерије повећава вероватноћу за умерени степен когнитивних оштећења 6 пута у односу на нижи степен стенозе.
 - Према унакрсној корелацији, високи степен стенозе ($\geq 70\%$) леве каротидне артерије повећава вероватноћу за тешки степен когнитивних оштећења 20 пута у поређењу са ниским степеном стенозе.
3. Постоји статистички значајна удруженост одређених фактора ризика (попут хипертензије и хиперхолестеролемије) и асимптоматске каротидне стенозе различитог степена,
4. Вредности маркера запаљења (TNF α , фибриноген, седиментација и CRP) су статистички значајно више у односу на контролну групу здравих испитаника, при чему не постоји статистички сигнификантна корелација наведених маркера и когнитивног статуса пацијената са асимптоматском каротидном стенозом.
5. Когнитивни статус пацијената са можданим ударом је лошији од оних са асимптоматском каротидном стенозом, али наведена разлика није статистички сигнификантна. Такође, у студији није примећена статистички значајна повезаност локација лезија и степена когнитивног оштећења мереног ACE-R скором.

Клиничка перспектива резултата студија

Према резултатима дисертације у нашој популацији потврђена је повезаност каротидне стенозе различитог степена са когнитивним оштећењем, мада поједини васкуларни и инфламаторни фактори ризика имају различити утицај на развој каротидне стенозе и, индиректно, на опадање когнитивних способности. Имајући у виду ове налазе, било би важно предложити стручним неуролошким и интернистичким и психијатријским удружењима за међусобну сарадњу и интердисциплинарни приступ пацијентима са кардиоваскуларним и цереброваскуларним болестима. Налази указују на потребу примарне превенције (рана дијагноза васкуларних фактора ризика), са једином сврхом – смањење морбидитета и морталитета од цереброваскуларних болести и развоја деменције.

8. ЛІТЕРАТУРА

1. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997; 349 (9046):151–4.
2. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Annals of internal medicine*. 2004; 140 (4):237–47.
3. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bonna KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*. 2004; 62(5):695–701.
4. Pettigrew LC, Thomas N, Howard VJ, Veltkamp R, Toole JF. Low mini-mental status predicts mortality in asymptomatic carotid arterial stenosis. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study investigators. *Neurology*. 2000; 55(1):30–4.
5. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke*. 2009; 40:1105-13.
6. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951; 65:346- 77.
7. Hollander M, Bots ML, Del Sol I, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in the asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation*. 2002; 105:2872-7.
8. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1981; 245:1442-5.
9. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indication of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371:1587-94.
10. Ratchford EV, Jin Z, Di Tullio MR, et al. Carotid bruit for the detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan study. *Neurol Res*. 2009; 31:748- 52.

11. Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Perrea D, et al. Carotid artery atherosclerosis: what is the evidence for drug action? *Curr Pharm Des.* 2007; 13:1141-59.
12. Abbott AL. Medical (Nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke.* 2009; 40:573-83.
13. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, et al. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: A multicenter prospective cohort study. *Stroke.* 2005; 36:1128-33.
14. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *NEJM.* 1999; 340:14-22.
15. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine,* 1999; 340:115-126. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-1143.
16. Stocker R and Keaney JF. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84:1381–1478.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology* 8th edition, Tabernakulum, Skopje 2010; 352-354.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993; 362:801–809.
19. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine.* 1999; 340:115-126.
20. DeFranco A. Understanding the pathophysiology of the arterial wall: which method should we choose? *Intavascular ultrasound. Eur Heart J Supplements.* 2002; 4 (Supplement F):F29-F40.
21. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2001; 88(suppl):A18-A25.
22. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology* 8th edition, Tabernakulum. Skopje 2010; 341-352.

23. Aaslid R. Cerebral hemodinamics, in: Newell WD, Aaslid R, Transcranial Doppler, Raven Press, New York. 1992; 49-57.
24. Marinkovic S, Panic M, Milenkovic D. Anatomskotopografski podaci cerebralnih krvnih sudova u: Marinkovic S, Panic M, Milenkovic D. Cerebrovaskularne bolesti, I Izdanje, Decje novine, Gorni Milanovac. 1987;18-66.
25. Marinkovic S, Milosavljevic M, Kostic V. Krvni sudovi mozga, u: Marinkovic S, Milosavljevic M, Kostic V. Funkcionalna i topografska neuroanatomija, II izdanje, Naucna knjiga, Beograd. 1989; 216-243.
26. Levic Z. Cerebrovaskularne bolesti, Osnovi savremene neurologije, Decje novine, Gorni Milanovac. 1990; 181-202.
27. Lukic C. Profilakticko lecenje cerebrovaskularnih bolesti, u Grupa autora. Novine u lecenju neuroloskih bolesti, ured. Kostic V, Sokic D, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd. 1997; 23-33.
28. Mrsulja B. Uvod, u Mrsulja B, Neurobiologija poremećaja mozdanе cirkulacije, Medicinska knjiga, Beograd –Zagreb. 1986; 1-14.
29. Milenkovic P, Panic M, Milenkovic D. Fiziologija cerebralne cirkulacije, u Milenkovic P, Panic M, Milenkovic D Cerebrovaskularne bolesti, I izdanje, Decje novine, Beograd. 1987; 87-93.
30. Mrsulja B. Fiziologija i farmakologija cerebralne cirkulacije, u Mrsulja B, Neurobiologija poremećaj mozdanе cirkulacije, Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb. 1986; 49-56.
31. Stolz E, Nuckel M, Mendes I, Gerrites T, Kaps M. Vertebrobasilar transcranial Color-Coded Duplex Ultrasonography:Improvement with Echo Enhancement. American Journal of Neuroradiology. 2002.
32. Adams JR, Nichols TH, Hess CD. Normal values and phusiological variables, in: Newell W, Aaslid R. Transcranial Doppler Raven Press, New York. 1992;41-49.
33. Aasild R. Cerebral Hemodinamics, in Newell W D, Aaslid R, Transcranial Doppler, Raven Press, New York.1992; 49-57.
34. Adams JR, Nichols TH, Hess CD. Normal values and physiological variables, in: Newell W, Aaslid R. Transcranial Doppler Raven Press, New York. 1992; 41-49.

35. Guyton CA. Cirkulacija, u: Gyuton CA. Medicinska fiziologija, III izdanje, Medicinska knjiga, Beograd –Zagreb. 1966; 237-401.
36. Milenkovic P, Panic M, Milenkovic Z. Cerebrovaskularne bolesti, Decje novine, Beograd. 1987; 111-128.
37. Radak D, Petrovic B, Sternic N. Kinking and coiling of internal carotid artery, Medical investigations. Belgrad. 1993; Vol 26, 12:70-74.
38. Bergan J, Yao JS. Aneurysm Diagnosis and treatment, Grune Stratton, Ney York. 1982; 493-498.
39. Balasubramanian K, Giddens DP, Mabon RF. Steady flow at the carotid bifurcation, Bio- Fluid Mech, vol 6, Plenum Press. New York. 1980; 475.
40. Middleton WD, Foley WD, Lawson TL. Flow reversal in normal carotid bifurcation: color Doppler flow imaging analysis Radyology. 1988; 167: 207-210.
41. Parmentier EM, Morton WA, Petschek HE. Platelet aggregate formation in a region of separated blood flow, Phys Fluids. 1977; 20: 2012-2016.
42. Sztriha LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. J Neurol Sci. 2009; 283: 36-40.
43. Lusby RJ, Ferrel LD, Wylie EJ. The significance of intraplaque hemorrhage in the pathogenesis of carotid atherosclerosis, In: Cerebrovascular insufficiency, Bergan JJ, Yao JST (eds), Grune Stratton, New York. 1983; 41-50.
44. von Reutern GM. Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. Stroke. 2012; 43:916-921.
45. Pondexter MJ. The clinical utility of carotid duplex scanning, J Cardiovasc Surg. 1991; 32:64-68.
46. Dikic M. Ultrasonografija u neurologiji, u Markovic A i grupa autora, Ultrazvuk u medicini, I Izdanje, Elit Medica, Beograd. 1997; 877-882.
47. Breyer B. Fizika ultrazvuka, u: Kurjak A: Ultrazvuk u klinickoj medicini, Medicinska mablada, Zagreb. 1977; 1-13.
48. Breyer B. Medicinski dijagnosticki ultarzvuk. Skolska knjiga, Zagreb. 1982; 37-103.

49. Demarin V, Thaller N, Posavec V, Bosnjak M. Flow-imaging and Duplex -scanning in functional Ultrasound Diagnostics of extracranial Carotid Arteries, Alcoholism. 1988; 24:37-45.
50. Guyton A. Opsta organizacija cirkulaciskog sistema: Hemodinamika, 26 poglavje, u Guyton A (ur): Medicinska fiziologija, Medicinska Knjiga, Beograd –Zagreb. 1965; 321-331.
51. Ringelstein EB. Transcranial Doppler Sonography, In: Poeck K, Ringelstein EB, Hacke W(eds): New trends in Diagnosis and Menagement of Stroke, Springer Verlag, Wien. 1987; 2-27.
52. European Carotid Surgery Trialisis collaborative Group. MCR European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe (70-99) or mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet. 1991; 337: 1235-1243.
53. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. N Engl J Med. 1991; 325: 445-453.
54. Hodek-Demarin V. Doppler dijagnostika cerebrovaskularne bolesti, U: Dopler sonografija u neurologiji, Jumena, Zagreb. 1982; 27-82.
55. Zwiebel WJ. Analysis of carotid Doppler signals; in Zwiebel WJ (ed): Introduction to Vascular Ultrasonography. Orlando, Gune tration. 1986; 171-216.
56. Phillips JD. Recent advances in Carotid Artery evaluation, in: Taylor JWK, Strandness ED, Duplex Doppler Ultrasound, Churchill Livingstone, New York-Melbourne. 1990; 25-45.
57. Lusby RJ. Transient ischemic attacks: the static and dynamic morphology of the carotid artery bifurcation, Br J Surg. 1982; 69:541-547.
58. Zwiebel WJ. Correlation of peak Doppler frequency with lumen narrowing in carotid stenosis, Stroke. 1982; 13:386-394.
59. de Bray JM, Glatt B. Quantification of Atheromatous Stenosis in the Extracranial Internal Carotid Artery, Cerebrovasc Dis. 1995; 5:414-426.
60. Rubin JR, Bondi JA, Rhodes SR. Duplex scanning versus conventional arteriography for the evaluation of carotid artery plaque morphology, Surgery. 1987; 102:749-755.

61. Zhao H, Zhao X, Liu X et al. Association of carotid atherosclerotic plaque features with acute ischemic stroke: A magnetic resonance imaging study. *Eur J Radiol.* 2013; 82(9): e465–70.
62. Milošević Dj, Pasternak J, Popović V, Nikolić D, Milošević P, Manojlović V. The analysis of the connection between plaque morphology of asymptomatic carotid stenosis and ischemic brain lesions. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(11): 993–998.
63. Trivedi RA, U-King-Im J, Graves MJ, Horsley J, Goddard M, Kirkpatrick PJ, et al. Multi sequence in-vivo MRI can quantify fibrous cap and lipid core components in human carotid atherosclerotic plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 28(2): 207-213.
64. AbuRahma AF, Bergan JJ. *Noninvasive Vascular Diagnosis. A Practical Guide to Therapy.* 2nd ed. London, UK: SpringerVerlag. 2007.
65. Baydemir M, Uzuner N. Akut iskemik inmede orta serebral arter pulsatilite indeksi ile prognoz ilişkisi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi.* 2011;2: 55–61.
66. Pemov P: Cerebrovaskularni bolesti, *Kultura Skopje.* 2005; 215-216; 221-234.
67. Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (4) pii: e001119.
68. Pemov P: Cerebrovaskularni bolesti, *Kultura Skopje.* 2005; 252-254; 264; 269-289.
69. Alagoz AN, Acar BA, Acar T, Karacan A, Demiryürek BE. Relationship Between Carotid Stenosis and Infarct Volume in Ischemic Stroke Patients. *Med Sci Monit.* 2016; 22:4954-4959.
70. Altaf N, Daniels L, Morgan PS, et al. Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *Journal of Vascular Surgery.* 2008. 47:337–42.
71. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation.* 2002; 105:181–5.
72. Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke.* 2011; 42:3651–4.

73. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*. 1987; 316:1371–5.
74. Saam T, Underhill HR, Chu B, et al. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51:1014–21.
75. Dong L, Underhill HR, Yu W, et al. Geometric and compositional appearance of atheroma in an angiographically normal carotid artery in patients with atherosclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31: 311–6.
76. Zhao X, Underhill HR, Zhao Q, et al. Discriminating carotid atherosclerotic lesion severity by luminal stenosis and plaque burden: a comparison utilizing high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 tesla. *Stroke*. 2011; 42:347–53.
77. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal*. 1987; 316:1371–5.
78. Kobayashi M, Ogasawara K, Inoue T, et al. Endarterectomy for mild cervical carotid artery stenosis in patients with ischemic stroke events refractory to medical treatment. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. 2008; 48: 211–5.
79. Fanning NF, Walters TD, Fox AJ, Symons SP. Association between calcification of the cervical carotid artery bifurcation and white matter ischemia. *Am J Neuroradiol*. 2006; 27(2):378–83.
80. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1993; 341:1232–37.
81. Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: The Tromso study. *Circulation*. 2001; 103:2171–75.
82. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *Am J Roentgenol*. 2005; 184:295–98.
83. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 397–405.

84. Sander K, Bickel H, Forstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, et al. Carotid- intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2010; 25 (4):389–94.
85. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40 (10):3180–5.
86. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P, Bartolini M, Baruffaldi R, Lanciotti C, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2009; 30 (8):1177–83.
87. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998; 44(2):95–105.
88. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala EL, Patja K, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007; 28:207–213.
89. Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Vernieri F, Cerqua R, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2011; 25 (4):719–26.
90. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Acher CW, Carlsson CM, Klein BE, et al. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis*. 2012; 224(2):506–10.
91. Zhong W, Cruickshanks KJ, Huang GH, Klein BE, Klein R, Nieto FJ, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the Beaver Dam Offspring Study. *Atherosclerosis*. 2011; 219(1):330–3.
92. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson Jr SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992; 23: 1752–60.
93. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Carotid endarterectomy—an evidence-based review: report of the

- Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 65:794–801.
94. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000; 54(11 suppl 5):S10–S15.
95. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256:240–246. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
96. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014; 275:214–228. doi: 10.1111/joim.12190.
97. Zeki AI, Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, Sink KM, Sutton TK, Watson N, et al. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: The health, aging, and body composition study. *Stroke*. 2013; 44: 388–393.
98. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Annals of internal medicine*. 2004; 140(4):237–47.
99. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bonna KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*. 2004; 62(5):695–701.
100. Haley AP, Forman DE, Poppas A, Hoth KF, Gunstad J, Jefferson AL, et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2007; 121(2):148–54.
101. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131 :1059-68. doi: 10.1042/CS20160607.
102. 102. van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, Spliet WG, Hendrikse J, Luijten PR, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013. 33:322-9. doi: 10.1038/jcbfm.2012;196.

103. Wang A, Liu X, Chen G, Hao H, Wang Y, Wan Y, et al. Association between carotid plaque and cognitive impairment in Chinese stroke population: The SOS-stroke study. *Sci Rep.* 2017;7:3066. doi: 10.1038/s41598-017-02435-3.
104. Wang X, Mitchell CC, Varghese T, Jackson DC, Rocque BG, Hermann BP, et al. Improved correlation of strain indices with cognitive dysfunction with inclusion of adventitial layer with carotid plaque. *Ultrason Imaging.* 2016; 38: 194-208. doi: 10.1177/0161734615589252.
105. Wang X, Jackson DC, Mitchell CC, Varghese T, Hermann BP, Kliewer MA, et al. Estimation of ultrasound strain indices in carotid plaque and correlation to cognitive dysfunction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;5627-30. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944903.
106. Rocque BG, Jackson D, Varghese T, Hermann B, McCormick M, Kliewer M, et al. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements. *J Neurol Sci.* 2012; 322:20- doi: 10.1016/j.jns.2012.05.020.
107. Sander K, Bickel H, Förstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, et al. Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010; 25:389-94. doi: 10.1002/gps.2351.
108. Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: The Framingham study. *Stroke.* 2009; 40:1590-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535245.
109. Haley AP, Tarumi T, Gonzales MM, Sugawara J, Tanaka H. Subclinical atherosclerosis is related to lower neuronal viability in middle-aged adults: A 1H MRS study. *Brain Res.* 2010;1344:54-61. doi: 10.1016/j.brainres.2010.05.006.
110. Rossetti HC, Weiner M, Hynan LS, Cullum CM, Khera A, Lacritz LH. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function. *Atherosclerosis.* 2015; 241:36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.813.
111. Jing X, Tao Z, Qing-Wu Y, Juan L, Yong C, Ming C. Carotid intima-media thickness and cognitive function in a middle-aged and older adult community: A cross-sectional study. *J Clin Neurosci.* 2013;20:1571-5. doi:10.1007/s00415-016-8234-9.

112. Sander K, Bickel H, Förstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, et al. Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25:389-94. doi: 10.1002/gps.2351.
113. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol*. 2007; 61:403-10. doi: 10.1002/ana.21073.
114. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:1101-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53360.x.
115. Gardener H, Caunca MR, Dong C, Cheung YK, Elkind MSV, Sacco RL, et al. Ultrasound markers of carotid atherosclerosis and cognition: The Northern Manhattan study. *Stroke*. 2017; 48:1855-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016921.
116. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009; 40:3180-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557280.
117. Martinic-Popovic I, Lovrencic-Huzjan A, Demarin V. Assessment of subtle cognitive impairment in stroke-free patients with carotid disease. *Acta Clin Croat*. 2009; 48:231-40.
118. Wang T, Mei B, Zhang J. Atherosclerotic carotid stenosis and cognitive function. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016. 146:64-70. doi: 10.1016/j.clineuro.2016; 03.027.
119. de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2010; 9:218-25. doi: 10.1016/j.arr.2010.04.002.
120. Popovic IM, Lovrencic-Huzjan A, Simundic AM, Popovic A, Seric V, Demarin V. Cognitive performance in asymptomatic patients with advanced carotid disease. *Cogn Behav Neurol*. 2011; 24:145-51. doi: 10.1097/WNN.0b013e3182313020.
121. Carcaillon L, Plichart M, Zureik M, Rouaud O, Majed B, Ritchie K, et al. Carotid plaque as a predictor of dementia in older adults: The Three-City Study. *Alzheimers Dement*. 2015; 11:239-48. doi:10.1016/j.jalz.2014.07.160.

122. Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Carotid artery plaque progression and cognitive decline: The Tromsø study 1994-2008. *Eur J Neurol.* 2012; 19:1318-24. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03728.x.
123. Dempsey RJ, Vemuganti R, Varghese T, Hermann BP. A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: A new understanding of the keys to symptomology. *Neurosurgery.* 2010;67:484-93
124. Dempsey RJ, Varghese T, Jackson DC, Wang X, Meshram NH, Mitchell CC, et al. Carotid atherosclerotic plaque instability and cognition determined by ultrasound-measured plaque strain in asymptomatic patients with significant stenosis. *J Neurosurg.* 2017; 1-9. doi: 10.3171/2016.10.JNS16129931.
125. Xiong XD, Xiong WD, Xiong SS, Chen GH. Research progress on the risk factors and outcomes of human carotid atherosclerotic plaques. *Chin Med J.* 2017; 130:722-9. doi: 10.4103/0366-6999.201598.
126. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK, et al. White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging.* 2011. 32:1588-98. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009;10.013.
127. Avirame K, Lesemann A, List J, Witte AV, Schreiber SJ, Flöel A. Cerebral autoregulation and brain networks in occlusive processes of the internal carotid artery. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015. 35:240-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014;190.
128. Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, Vernieri F, Luzzi S, Bartolini M, et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology.* 2013; 80:2145-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d71a.
129. Yew B, Nation DA; Alzheimer's disease neuroimaging initiative cerebrovascular resistance: Effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia. *Brain.* 2017; 140:1987-2001. doi: 10.1093/brain/awx1121.
130. Turk M, Pretnar-Oblak J, Zupan M, Zvan B, Zaletel M. Ultrasound diagnosis of carotid artery stiffness in patients with ischemic leukoaraiosis. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41:64-71. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.08.002.
131. Nouri A, Martin AR, Mikulis D, Fehlings MG. Magnetic resonance imaging assessment of degenerative cervical myelopathy: A review of structural changes and measurement techniques. *Neurosurg Focus.* 2016;40:E5. Doi:10.3171/2016.3.FOCUS1667

132. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: The invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012; 11:272-82. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70307-6.
133. Safouris A, Hambye AS, Sculier C, Papageorgiou SG, Vasdekis SN, Gazagnes MD, et al. Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: A potentially reversible cause of cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43:23-7. doi: 10.3233/JAD-141203.
134. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42:2672–2713.
135. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8:1006–1018.
136. de la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: can it cause Alzheimer's disease? *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 903:424-436.
137. Hofman A, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, Ikram MA, Klaver CC, Nijsten TE, Peeters RP, Stricker BH, et al. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* 2013 Nov; 28(11):889-926. Epub 2013 Nov 21.
138. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, Klaver CCW, Nijsten TEC, Peeters RP, Stricker BH, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol.* 2017 Sep; 32(9):807-850.
139. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychia Res* 1975; 12:189-98.
140. Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2014 Apr; 26(4):555-63.
141. Norris JW, Zhu CZ. Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke* 1992; 23:483–5.

142. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 1991; 29:231–40.
143. Lunn S, Crawley F, Harrison MJ, Brown MM, Newman SP. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. A systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis.* 1999; 9:74–81.
144. Pettigrew LC, Thomas N, Howard VJ, Veltkamp R, Toole JF. Low mini-mental status predicts mortality in asymptomatic carotid arterial stenosis. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study investigators. *Neurology* 2000; 55:30–4.
145. Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, Todd GJ, Quest DO, McMahon DJ, et al. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke.* 1998; 29:1110–5.
146. Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006;58: 844–50.
147. Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, Mocco J, Williams SC, Sciacca R, et al. APOE-epsilon4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology* 2005; 65:1759–63.
148. Mocco J, Wilson DA, Ducruet AF, Komotar RJ, Mack WJ, Zurica J, et al. Elevations in preoperative monocyte count predispose to acute neurocognitive decline after carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke.* 2006; 37:240–2.
149. Connolly Jr ES, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J, et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2001; 49:1076–82.
150. Георгиевска-Исмаил Љ. Коронарна артериска болест: превенција, дијагноза и третман. Форум, Скопје. 2004; ISBN 9989-9516-6-7.
151. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Muster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002; 105:310.
152. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III), *JAMA.* 2001; 285:2486-97.

153. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-7.
154. Oparil S. Hormones and vasoprotection. *Hypertension*. 1999; 33:170–6.
155. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S, Suematsu N, Tsuchihashi M, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:438–42.
156. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1741–53.
157. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, and Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280:605–613.
158. Unfer TC, Conterato GM, da Silva JC, Duarte MM, Emanuelli T. Influence of hormone replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chim Acta*. 2006; 369:73–7.
159. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, Zucchelli GC, Vassalle C. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recent post-menopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2006; 9:452–8.
160. Adresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldson H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarction and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J*. 2002;23:1655-63.
161. Higgins M, Kannel W, Garrison R et al. Hazards of obesity-the Framingham experience. *Acta Med Scand Suppl*. 1988; 723:23-36.
162. Mutly-Turkoglu U, Oztezcan S, Telci A et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med*. 2003; 2:171-4.
163. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the ‘normal’ weight range. *JAMA*. 1995; 273:461-5.

164. Thomson PD. Exercise and the heart: the Good, the Bad and the Ugly. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 2002; 7:143-65.
165. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publications, May 2003;
166. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *Journal of Hypertension* 2003; 21:1011-1053.
167. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:2159-2219.
168. Pemov P. Cerebrovaskularni bolesti. *Kultura*. 2009; 59-60.
169. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: World Health Organization, 1999.
170. Hammond T, Tanguay J-F, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Cardiol*. 2000; 36:355-65.
171. Beckam JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA*. 2002; 287:2570-81
172. Ramakrishna V and Jaikhani R. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagnostic Pathology*. 2007; 2:22 doi: 10.1186/1746-1596-2-22.
173. Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Singapore Med J*. 2005; 46:322-24.
174. Xi LS, Fan HF, Jian GZ, Ryoji N, Ru ZW, Qiang LZ, Mei ZZ, Mei Z, Xie D, Bao WG, Xun Z. Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol*. 2006; 26:1156-62.
175. Firoozrai M, Nourbakhsh M, Razzaghy-Azar M. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Practice*. 2007; 77:427-32.

176. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA et al. Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. The strong heart study. *Diabetes Care*. 2003; 26:16-23.
177. Havel RJ and Frost PH. The role of non-high-density lipoprotein-cholesterol in evaluation and treatment of lipid disorders. *JCEM*. 2000; 85:2105-8.
178. Gardner CD, Wikleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994). *Am J Cardiol*. 2000; 86:299-304.
179. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu Rev Med*. 1992; 43:219-25.
180. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001; 154:229-36.
181. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman, MK, Langenberg P, Bachorik PS and Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1413-1419.
182. Tall AR. Plasma high density lipoproteins: metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest*. 1990; 86:379-84.
183. Garner B, Waldeck AR, Witting PK, Rye KA, Stocker R. Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem*. 1998; 273:6088-95.
184. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR et al. High density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 1995; 15:1987-94.
185. Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*. 2004; 45:993-1007.
186. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977; 62:707-14.

187. Ritu S, Balwant S, Mridula M. High density lipoprotein associated paraoxonase 1 activity in relation to oxidative stress in cad patients. *Curr Card Rev.* 2006; 2:125-129.
188. Singh S, VenkEtesh S, Verma JS. Paraoxonase (PON1) activity in North West Indian Punjabis with coronary artery disease and type II diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 2007; 25:783-787.
189. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Muster study. *Am J Cardiol.* 1992; 70:733-7.
190. Tomas M, Latorre G, Senti M, Marrugat J. The antioxidants function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57:557- 569.
191. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1731-1737.
192. Gotto AM. Trygliceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82:22Q-25Q.
193. Oberman A. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease. *J Clin Endocr Met.* 2000; 85:2098-105.
194. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapour phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2001; 158:257-67
195. Peters RW, Brooks MM, Todd L et al. Smoking cessation and arrythimic death. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:1287-92.
196. Deckers JW. Smoking and survival in acute coronary syndrome: the fog is clearing. *Eur Heart J.* 2001; 22:724-6.
197. Mukamal KJ. Alcohol use and prognosis in patients with coronary heart disease. *Prev Cardiol.* 2003; 6:93-8.
198. Cadlovski G, Filipovska A, Belevska D *Medicinska psihologija. Prosvetno delo.* 2004; 43-47, 70-74, 74-83, 86.
199. Ocic G. *Kulturno istoriska teorija mislenja i govora, Psihologija XI, 4, Beograd.* 1983.
200. Stefanovic B. *Ucenje i pamcenje, Zavod za osnovno obrazovanje i obrazovanje nastavnika, Beograd.* 1973.

201. Cadlovski G, Filipovska A, Belevska D. Medicinska psihologija. Prosvetno delo. 2004; 98-100,106-107.
202. Cadlovski G, Filipovska A, Belevska D. Medicinska psihologija. Prosvetno delo. 2004; 184-185.
203. Guaricci AI, Pontone G, Fusini L, De Luca, M, Cafarelli FP, Guglielmo M, Pepi M. Additional value of inflammatory biomarkers and carotid artery disease in prediction of significant coronary artery disease as assessed by coronary computed tomography angiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2016; DOI: 10.1093/ehjci/jew173.
204. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology* 8th edition, Tabernakulum, Skopje. 2010; 345.
205. Pearson TA, Mensah GA, Alexander WR, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cerebrovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from Centar for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.
206. Rifai N, Riker PM. High sensitivity C reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47:403-11.
207. Morrow DA, Ridker PM. High sensitivity C reactive protein (hs-CRP): a novel risk marker in cerebrovascular disease. *Prev Cardiol*. 1999; 1:13-1641.
208. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary disease : prospective study and updated meta analyses. *BMJ*. 2000; 321:199-204.
209. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C reactive protein and other markers of inflammation in the predication of cerebrovascular disease in women. *N.Engl J Med*. 2000; 342:836-43.
210. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA: *Kuby Imunologija*, Tabernakulum, Skopje. 2011; 66-67: 314-319, 341-344.
211. Xia Z, Liu M, Wu Y et al. N-acetylcysteine attenuates TNF- α -induced human vascular endothelial cell apoptosis and restores eNOS expression. *Eur. J. Pharmacol*. 2006; 550, 134–142.

212. Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP, Eichler DC. Tumor necrosis factor- α reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293, H1115–H1121.
213. Wang J, Wu J, Zhang S, Zhang L, Wang C, Gao X, et al. Elevated fasting glucose as a potential predictor for asymptomatic cerebral artery stenosis: a cross-sectional study in Chinese adults. *Atherosclerosis.* 2014; 237(2):661–5.
214. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014; 60(1):61.
215. Buratti L, Balestrini S, Avitabile E, Altamura C, Vernieri F, et al. Sex-associated differences in the modulation of vascular risk in patients with asymptomatic carotid stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Apr; 35(4): 684–688.
216. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, Spence JD. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke.* 2004; 35:477–481.
217. Kutluk K. İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri; İzmir. 2004; pp. 1–4. (in Turkish)
218. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):382–88.
219. Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. *Stroke.* 2001; 32:2782-6.
220. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13:661-8.
221. Mirharifi R, Karimian F, Faramand MR Aminian A. Asymptomatic carotid artery stenosis in patients with severe peripheral vascular diseases. *JRMS.* 2009; 14:117-22.
222. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA.* 1979; 241:2035-58.
223. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993; 16:434-44.
224. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Muster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002; 105:310.

225. Kaul S, Alladi S, Mridula KR, Bandaru VC, Boddu DB, Anjanikumar D, et al. Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18:430-4.
226. De Angelis M, Scrucca L, Leandri M, Mincigrucci S, Bistoni S, Bovi M, et al. Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease. *Diabetes Nutr Metab.* 2003; 16:48-55.
227. Mustafa EM, Elhassan RI. Carotid artery disease in Sudanese diabetic patients symptomatic for cerebrovascular disease. *Sudan Med Monit.* 2013; 8:156-8.
228. Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE et al. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet.* 1998; 352:1882-5.
229. Shaper AG, Wannamethee SG. Alcohol intake and mortality in middle-aged men with diagnosed coronary heart disease. *Heart.* 2000; 83:394-9.
230. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE et al. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA.* 2001; 285:1965-70.
231. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:1753-9.
232. AHA Science Advisory: Wine and Your Heart. *Circulation.* 2001; 103:472-5.
233. English JP, Willius FA, and Berkha NJ. Tobacco and coronary disease. *JAMA.* 1940; 115:1327–1329.
234. Hammond EC and Horn D. Smoking and death rates: report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. 2. Death rates by cause. *J Am Med Assoc.* 1958; 166: 1294–1308.
235. Gibbons RJ et al. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the Management of Patients with Chronic Stable Angina Pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1999. 33:2092-197. Update: *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159-68.
236. Van Barkel TFM, Boersma H, De Basquer D et al, on behalf of the Eurospire Study Group. Registration and management of smoking behavior in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J.* 1999; 20:1630-7.

237. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Raynolds LJ et al. Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1758-63.
238. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: A population based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* 1991; 229:225-31.
239. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Rundek T, Thomas J, Chen H, Rabbani LE, Sacco RL. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2002 Jan; 33(1):31-7.
240. Kyriakidis K, Antoniadis P, Choksy S, Papi RM. *Int J Vasc Med.* Comparative Study of Protein Expression Levels of Five Plaque Biomarkers and Relation with Carotid Plaque Type Classification in Patients after Carotid Endarterectomy. 2018; 4305781.
241. Varghese JN, Moritz RL, Lou MZ et al. Structure of the extracellular domains of the human interleukin-6 receptor – chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;vol. 99, no. 25, pp. 15959–15964.
242. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke.* 2004; Vol. 35, No. 3, pp. 677–681.
243. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochemical Pharmacology.* 2009; Vol. 78, No. 6, pp. 539–552.
244. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2002; Vol. 33, No. 1, pp. 31–37.
245. Zhaojun Li, Yun Bai, Wanbin Li, Feng Gao, Yi Kuang, Lianfang Du, Xianghong Luo Carotid vulnerable plaques are associated with circulating leukocytes in acute ischemic stroke patients: an clinical study based on contrast-enhanced ultrasound *Scientific Reports.* 2018; Vol 8, Article number: 8849.
246. Owen DR. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US. *Radiology.* 2010; 255, 638–44.
247. Kerwin WS. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology.* 2006; 241, 459–68.

248. Hoogi A. Carotid plaque vulnerability: Quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196, 431–436.
249. Douglas GR. Impact of Fiber Structure on the Material Stability and Rupture Mechanisms of Coronary Atherosclerotic Plaques. *Ann Biomed Eng.* 2017; 45, 1462–1474.
250. Ammirati E. Reduction of Circulating HLA-DR(+) T Cell Levels Correlates With Increased Carotid Intraplaque Neovascularization and Atherosclerotic Burden. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9, 1231–1233.
251. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis; *Stroke.* 2010 Jun; 41(6): 1294–1297.
252. Perren F. Carotid artery stenosis grading and examination of the vulnerable plaque. 3rd Congress of the European Academy of Neurology Amsterdam, The Netherlands, 2017 June; 24 – 27
253. Ammar AD. Cost-efficient carotid surgery: a comprehensive evaluation. *J Vasc Surg.* 1996; 24(6): 1050.
254. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition-relationship to clinical presentation and ultrasound Bmode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995; 10(1): 23-30.
255. Kakkos SD, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al. Asymptomatic carotid stenosis end risk of stroke study group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2009; 49(4): 902-9.
256. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics.* 2006; 26:S75-95.
257. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: A scientific statement from the American Heart Association. *Stroke.* 2009; 40:3646-78.

258. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369:293-8.
259. Moreau F, Asdaghi N, Modi J, Goyal M, Coutts S. Magnetic Resonance Imaging versus Computed Tomography in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: The More You See the More You Know, *Cerebrovasc Dis Extra*. 2013; 3:130-136.
260. Forster A, Gass A, Kern R, Ay H, Chatzikonstantinou A, Hennerici MG, Szabo K. Brain imaging in patients with transient ischemic attack: a comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Neurol*. 2012; 67:136-141.
261. Castle J, Mlynash M, Lee K, Caulfield AF, Wolford C, Kemp S, Hamilton S, Albers GW, Olivot JM. Agreement regarding diagnosis of transient ischemic attack fairly low among stroke-trained neurologists. *Stroke*. 2010; 41:1367-1370.
262. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, Lugt A van der. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007; 357:1821–8. doi: 10.1056/NEJMoa070972.
263. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, Price T. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 2001; 57:1222–9.
264. Alexander LD, Black SE, Gao F, Szilagyi G, Danells CJ, McIlroy WE. Correlating lesion size and location to deficits after ischemic stroke: the influence of accounting for altered peri-necrotic tissue and incidental silent infarcts; *Behav Brain Funct*. 2010; 6: 6. doi: 10.1186/1744-9081-6-6
265. Cramer SC, Shah R, Juranek J, Crafton KR, Le V. Activity in the peri-infarct rim in relation to recovery from stroke. *Stroke*. 2006; 37:111–5. doi: 10.1161/01.STR.0000195135.70379.
266. Seitz RJ, Butefisch CM, Kleiser R, Homberg V. Reorganisation of cerebral circuits in human ischemic brain disease. *Restor Neurol Neurosci*. 2004; 22:207–29.
267. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*. 1997; 277:813–7. doi: 10.1001/jama.277.10.813.

268. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970; 11:205-42.
269. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging.* 2003; 24:213-9.
270. Szabo K, Forster A, Jager T, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings. *Stroke.* 2009; 40:2042-5.
271. Blum S, Luchsinger JA, Manly JJ, et al. Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology.* 2012; 78:38-46.
272. Li W, Huang R, Shetty RA, et al. Transient focal cerebral ischemia induces long-term cognitive function deficit in an experimental ischemic stroke model. *Neurobiol Dis.* 2013; 59:18-25.
273. Wen X, Qi D, Sun Y, et al. H₂S attenuates cognitive deficits through Akt1/JNK3 signaling pathway in ischemic stroke. *Behav Brain Res.* 2014; 269:6-14.
274. Bruno D, Vignaga SS. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 441–447.
275. Panegyres PK, Berry R, Burchell J. Early dementia screening. *Diagnostics.* 2016; 6(1):1–13.
276. Fiedorova D, Krulova P, Ressler P et al. Addenbrooke's cognitive examination in nondemented patients after stroke. *Neuropsychiatry.* 2018; 8(2):505–512.
277. Lees RA, Hendry Ba K, Broomfield N, Stott D, Lerner AJ, Quinn TJ. Cognitive assessment in stroke: feasibility and test properties using differing approaches to scoring of incomplete items. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32(10):1072–1078.
278. Engelter ST, Gostynski M, Papa S, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke.* 2006; 37(6):1379–1384.
279. Kornilov K. *Psihologija. Naučna knjiga, Beograd.* 1950.
280. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala EL, Patja K, Nissinen A, Rauramaa R. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2007; 28:207–213.

281. Vannorsdall TD, Waldstein SR, Kraut M, Pearlson GD, Schretlen DJ. White matter abnormalities and cognition in a community sample. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009; 24:209–217.
282. Rice Wendell C, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke.* 2009 Oct; 40(10): 3180–3185.
283. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition in: An empirical review of 275 pet and fmri studies. *J Cogn Neurosci.* 2000;12:1– 47.
284. Gianaros PJ, Hariri AR, Sheu LK, Muldoon MF, Sutton-Tyrrell K, Manuck SB. Preclinical atherosclerosis covaries with individual differences in reactivity and functional connectivity of the amygdala. *Biol Psychiatry.* 2009; 65:943–950.
285. Yamakawa H, Jezova M, Ando H, Saavedra JM. Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT1 receptor inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23:371–380.
286. Ando H, Zhou J, Macova M, Imboden H, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 receptor blockade reverses pathological hypertrophy and inflammation in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats. *Stroke.* 2004; 35:1726–1731.
287. Al-Qazzaz NK, Ali HS, Ahmad SA, Islam S. Cognitive assessments for the early diagnosis of dementia after stroke. Vol 2014; pp 1743-1751.
288. Lal BK, Dux MC, Sikdar S, Goldstein C, Khan AA, Yokemick J, Zhao L. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment; *Journal of vascular surgery: official publication, the Society for Vascular Surgery and International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter* 66(4). July 2017.
289. Rostamian S, Mahinrad S, Stijnen T, Sabayan B, de Craen AJ. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke.* 2014; 45:1342-8.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Елена С. Симеоновска Јовева рођена је 10. 9. 1979.

Средњу школу завршила је 1998, у Струмици (Македонија) са максималним успехом.

Медицински факултет Универзитета Св. Кирило и Методије, департман Општа медицина, у Скопљу (Македонија), завршила је јула 2004. године са просечном оценом 8,96.

Докторске академске студије уписала је фебруара 2013. године на Медицинском факултету Универзитета у Нишу.

Специјализацију из неурологије стекла је јануара 2014. године.

У периоду 2005–2006. била је радно ангажована у Дечијем диспанзеру у Градској болници у Штипу, од 2006. до 2008. у градској болници Панче Карагозов у Штипу, на ургентном одељењу.

Од 1.10. 2008. ради као асистент на Медицинском факултету Гоце Делчев, на Универзитету у Штипу, на предметима неуропсихологије и неурологије.

Од 1.3.2015 ради као неуролог у Клиничкој болници у Штипу до данас.

Успешно је учествовала на бројним стручним семинарима, воркшопивима и конгресима.

Члан је Коморе здравствених радника Македоније, Здравственог удружења Македоније, Медицинског удружења неуролога Македоније и EFNS-а.

Поред матерњег, активно користи енглески и српски, а говори и бугарски језик.

Поседује потребне рачунарске вештине.

Удата је и мајка двоје деце.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**УТИЦАЈ АТЕРОСКЛЕРОТСКИХ ПРОМЕНА
И ФАКТОРА РИЗИКА НА КОГНИТИВНИ СТАТУС ПАЦИЈЕНАТА
СА АСИМПТОМАТСКОМ СТЕНОЗОМ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА**

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу,

Потпис аутора дисертације:



Елена С. Симеоновска Јовева

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**УТИЦАЈ АТЕРОСКЛЕРОТСКИХ ПРОМЕНА
И ФАКТОРА РИЗИКА НА КОГНИТИВНИ СТАТУС ПАЦИЈЕНАТА
СА АСИМПТОМАТСКОМ СТЕНОЗОМ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу,

Потпис аутора дисертације:



Елена С. Симеоновска Јовева

Изјава 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

УТИЦАЈ АТЕРОСКЛЕРОТСКИХ ПРОМЕНА И ФАКТОРА РИЗИКА НА КОГНИТИВНИ СТАТУС ПАЦИЈЕНАТА СА АСИМПТОМАТСКОМ СТЕНОЗОМ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу,

Потпис аутора дисертације:



Елена С. Симеоновска Јовева