УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Векослав Митровић

ПРЕКРАНИЈАЛНА КАРОТИДНА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПРЕДИКЦИЈИ ИНФАРКТА У КОРТИКАЛНОЈ И СУБКОРТИКАЛНОЈ ОБЛАСТИ СРЕДЊЕ МОЖДАНЕ АРТЕРИЈЕ

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2014

Сажетак

Увод: Мождани удар је као и све исхемијске болести органа болест можданог паренхима, која је резултат поремећаја мождане циркулације. Узрок је болест артерија а сви превентивни и терапијски напори су усмерени према процени и контроли штете која настаје због поремећене циркулације у можданом ткиву.

Циљеви: Постављени су следећи циљеви: а) проценити степен стенозе унутрашње каротидне артерије и морфологију плака болесника са инфарктом у кортикалној граничној и субкортикалној области артерије церебри медије и б) утврдити корелацију степена стенозе и морфологије плака у делу каротидне артерије, са присутним факторима ризика код болесника са инфарктом у области истог васкуларизационог система.

Материјал и методе: Испитивану групу чинило је 80 консекутивних болесника подељених у две групе. Прва група састојала се од 40 испитаника са инфарктом у субкортикалном делу артерије церебри медије, а друга група од 40 испитаника са инфарктом у кортикалној граничној области. Свим пацијентима учињена је компјутеризована томографија мозга и колор дуплех сонографски преглед каротидних артерија. Инклузиони критеријум за учешће у студији био је постојање искључиво једног инфаркта мозга.

Резултати: Инфаркт мозга са леве стране без обзира на локализацију (субкортикални и кортикални инфаркт) имало је 46 пацијената (57,5%). Стеноза каротидне артерије мања од 50% регистрована је значајније чешће код болесника са субкортикалним инфарктом (60%) у односу на болеснике са кортикалним граничним инфарктом (27,5%) ($p<0,001$). Значајна стеноза каротидне артерије (>70%) значајније чешће је удружена са са кортикалним граничним инфарктом (45%), у односу на субкортикални инфаркт мозга (18%) ($p < 0,001$). Транзиторан исхемијски атак био је чешће заступљен у групи болесника са кортикалним граничним инфарктом (52,5%) у односу на групу са субкортикалним инфарктом мозга (25%) ($p = 0,012$). Артеријска хипертензија, дијабетес мелитус и хиперхолестеролемија су значајно чешће удружени са инфарктима субкортикалне локализације мозга.

Закључци: Заступљеност значајне стенозе унутрашње каротидне артерије је у позитивној корелацији са ипсилатералним транзиторним симптомима и инфарктом мозга у граничној области артерије церебри медије, то у многоме поткрепљује патофизиолошко објашњење овог ентитета, и отвара перспективе у лечењу и первенцији оваквог типа можданог удара.

Abstract

Introduction: Cerebral infarcation, like all other ishemic diseases, is disorder of brain parenchyma, which is caused by problems in brain circulation. Main cause is disease of arteries and all preventive and treatment efforts are directed to estimation and control of damage done by disorders in brain circulation.

Aims: We proclaimed following aims for our study: a) to estimate percentage of stenosis of internal carotid artery and morfology of plaques in patients with cerebral infarction in marginal cortical and subcortical area of artery cerebri media and b) to estimate corellation between level of stenosis and morphology of the plaque in carotic artery with risk factors in patients with cerebral infarction in the same area.

Patients and method: The study group was consisted of 80 consecutive patients divided in two groups. |First group was consisted of 40 examinees with cerebral infarction in subcortical area of artery cerebral media and second group is consited of 40 (50%) examinees with cortical boreder-zone infarction.

Results: Cerebral infarction on the left side regardless to localization (subcortical or cortical border-zone infarction) had 46 patients (57,5%). Stenosis of carotid artery lesser then 50% was significantly frequent in patients with subcortical infarcts (60%) compared to cortical border-zone infarcts (27,5%) ($p<0,001$). Significant carotid artery stenosis (>70%) was significantly associated with cortical border-zone infarcts (52,5%) compared to subcartical brain infacts (18%) ($p<0,001$). Transient ischemic attack was more often present in group of patients with cortical border-zone infarcts (52,5%) than in group of patients with subcortical cerebral infarction (25%) ($p<0,012$). Arterial hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolaemia were frequently associated with subcortical brain infarcts.

Conclusion: Prevalence of significant stenosis of internal carotic artery is in positive correlation with ipsilateral transient symptoms and cerebral infarction in marginal area of artery cerebral media what is largely in accordance with patophysiological explanation of this entity. This information is opening modalities and perspectives on treating and prevention of this type of cerebral infarction.

Sadržaj

У В О Д

1 УВОД

Каротидна болест се најчешће манифестује као атеросклеротична стеноза каротидне артерије, која може довести до исхемичког можданог удара са смртношћу од 10% до 20% (1).

Сазнање да 50% узрока свих исхемијских можданих удара потиче од емболуса или као последица тромбозе екстракранијалних сегмената каротидних и вертебралних артерија, избацила су у први план дуплекс ултрасонографију каротидног и вертебробазиларног слива, тако да се ова метода наметнула као златни стандард дијагностике цереброваскуларне атеросклерозе (2).

Радови на већем броју пацијената су показали да високи проценат пацијената са атеросклерозом каротидних артерија, нема транзиторне исхемијске атаке (ТИА), који би упозорили на болест, већ дуго времена протичу асимптоматски да би се завршили шлогом. Ово је сигурно једна од важних чињеница, која објашњава досадашњу недовољну ефикасност правовремене дијагнозе цереброваскуларне атеросклерозе (3).

С'обзиром да се превентивним мерама као што су регулација крвног притиска, лечења поремећаја метаболизма глукозе и липида, хируршке и ендоваскуларне интервенције у циљу уклањања значајних атероматозних промена, може постићи значајна редукција појаве васкуларне болести, неопходно је спровођење контролних прегледа са циљем да се пронађу болесници са повишеним ризиком (4).

Код свих болесника који испољавају симптоме и знаке цереброваскуларних поремећаја потребно је спровести одређени дијагностички програм који обухвата првенствено неинвазивна испитивања крвних судова (5).

Доплер сонографска испитивања представљају пример неинвазивне и јефтине дијагностичке методе која даје веома корисне информације о прекранијалном сегменту можданих крвних судова. Она су један од модалитета дијагностичке примене ултразвука који у савременој медицини има изузетно широку примену у различитим областима (6).

Када се расправља о исхемијском можданом удару, медицина заснована на доказима познаје три начина лечења. То су медикаметозно лечење, хируршка ендартеректомија и

ендоваскуларна метода механичког деловања на каротидни плак. Свакако не треба занемарити ни друге факторе као што су искуство лекара који лечи болесника применом једне од метода, жеља болесника и његово опредељење за неки начин лечења (7).

1.1 АНАТОМИЈА

Мозак добија артеријску крв из два парна извора: вертебро-базиларног и каротидног. Вертебро-базиларни систем обухвата десну и леву вертебралну артерију (лат. a. vertebralis dextra et sinistra), које се спајају и граде базиларну артерију (8, 9). У каротидни систем спадају десна и лева унутрашња каротидна артерија (лат. a. carotis interna dextra et sinistra). Каротидни и вертебро-басиларни систем међусобно су повезани на бази мозга карактеристичним артеријским полигоном, који се зове Willis-ov круг (лат. circulus arteriosus cerebri).

1.1.1 Вертебро-базиларни систем

Кичмена артерија (A. vertebralis): десна и лева вертебрална артерија одвајају се од почетног дела артериае субклавиае и одмах иду асцедентно, кроз форамина трансверсариа вратних пршљенова. У висини атласа, обе нагло скрећу медијално, пробијају задњу атлантоокципиталну опну, улазе у кичмени канал, затим прелазе кроз форамен магнум и завршавају се на вентралној страни можданог стабла градећи базиларну артерију.

Кичмена артерија даје више бочних грана (лат. rami spinales, a. spinalis anterior, aa. spinalis posteriores i a. inferior posterior cerebelli), које су намењене васкуларизацији кичмене мождине и малог мозга.

Базиларна артерија (A. basilaris): полази пут ростралнo између предње, вентралне стране понса и кливуса све до средњег мозга. Бочне гране (a. инфериор антериор церебелли, рами ад понтем, a. лабуринтхи, a. супериор церебелли), васкуларизују мали мозак, понс и унутрашње ухо. Завршна грана артерије базиларис је задња можданa артерија (a. cerebri posterior).

Задња можданa артерија (A. cerebri posterior): анатомски разликују се два дела, почетни, проксимални, прекомуникантни сегмент и њен знатно дужи посткомуникантни део. Прекомуникантни део пружа се од завршне рачве a. басиларис до споја са задњом комуникантном артеријом. Прекомуникантни сегмент даје неколико перфорантних грана

(aa. thalamoperforatae), које улазе у месенцефалон кроз супстанцију перфорату постериор. Неке од њих учествују у васкуларизацији пулвинара таламуса, субталамуса, хипоталамуса, метаталамуса и епиталамуса. Дистални део задње мождане артерије даје две задње хороидне гране (a. choroidea posterior medialis et a. choroidea posterior lateralis), које дају гране за плехус хороидеус, таламус, метаталамус као и оближње структуре треће мождане коморе. Кортикалне гране одлазе за окципитални и делове темпоропаријеталног режња хемисфера великог мозга.

1.1.2 Каротидни систем

Унутрашња кариотидна артерија (a. carotis interna): ова велика артерија настаје од заједничке каротидне артерије (a. carotis communis) у висини горње ивице тироидне хрскавице. На свом путу пролази кроз ретростилоидни простор, каротидни канал, кавернозни синус и завршава се у пределу предњих клиноидних наставака. Каротидна артерија има две завршне гране предњу и средњу мождану артерију.

Предња мождана артерија (a. cerebri anterior): десну и леву предњу мождану артерију спаја попречни артеријски суд (a. communicans anterior). Од прекомуникантног дела ове артерије одвајају се перфорнтне гране, од којих је најзначајнија Хеубнерова артерија (a. striata anterior), која даје гране за важне субкортикалне структуре мозга (nucleus caudatus, putamen, capsula interna). Посткомуникантни део предње мождане артерије даје углавном кортикалне гране (a. orbitofrontalis, a frontopolaris) и завршне гране (a. callosomarginalis i a. pericallosa). Кортикалне гране васкуларизују унутрашње стране хемисфере, све до прекунеуса, као и део доње и спољашње стране фронталног режња.

Средња мождана артерија (a. cerebri media): је највећа грана унутрашње артерије. Од свог пута управљена је упоље, улази у бочну мождану јаму (fossa lateralis cerebri) и даје више кортикалних бочних грана, које се пружају преко спољашње стране хемисфере великог мозга. Ове гране се могу поделити на кратке и дуге. Кратке кортикалне гране су мањег калибра и завршавају се у кори инсуле, неке продиру дубље све до клауструма и до спољашње мождане капсуле (capsula externa). Дуге кортикалне гране пружају се навише, лучно прелазе преко ивица оперкулума и настављају да се гранају по спољашњој страни хемисфере. Најважније од ових грана су a. orbitofrontalis, a. prefrontalis, a. centralis, a.

parietalis, a. temporals i a. temporooccipitalis. Ове артерије се даље гранају и њихове краће гранчице се завршавају у кори хемисфера, док дуже гране продиру у дубину, у белу масу хемисфере све до бочне мождане коморе.

Перфорантне гране (aa. lenticulostriatae), одвајају се од почетног дела средње мождане артерије, пролазе кроз субстантиа перфората антериор, продиру у дубину беле масе, управљају се према субкортикалним сивим масама, где се највећи број и завршава. Ове гране васкуларизују велики део средишње сиве и беле масе хемисфере.

1.1.3 Вилис-ов круг (Circulus arteriosus cerebri-Willis)

Вилис-ов круг је специфична анастомотична творевина на бази мозга, која повезује десни и леви каротидни систем са вертебро-базиларним системом. У изградњи овог артеријског круга учествује девет артеријских судова. Парне задње мождане артерије (aa cerebri posteriores), задње комуникантне артерије (aa communicantes posteriores), завршни делови унутрашње каротидне артерије, предње мождане артерије, и непарни анастомотични суд (a. communicans anterior) варијабилног правца, дужине и калибра која спаја предње мождане артерије и омогућава колатералну циркулацију.

1.1.4 Колатерална циркулација

У функционалном смислу каротидне и вертебралне артерије представљају један систем који код здравих особа преко Вилисовог полигона, посебно преко комуникантних артерија, обезбеђује правилан распоред и снабдевање мозга крвљу.

У нормалним условима крв се из ова два система не меша тј, анастомозе, комуникантне артерије не функционишу због подједнаког притиска у области оба система - каротидном и вертебралном.

При оклузији обеју каротида крв из базиларне артерије прелази у предње делове који су били снабдевени каротидним крвотоком, а при оклузији вертебралних артерија крв из каротидних артерија прелази у задње делове. Ово се догађа преко анастомозе и а. комуниканс постериор.

При оклузији једне каротиде крв долази из супротне стране преко а. комуниканс антериор. Када је оклудирана једна каротида, притисак у њеним дисталним гранама опада на половину нормалног притиска, а одржава се на овој висини захваљујући приливу крви преко анастомоза (10).

Поред анастомоза у Вилисовом шестоуглу, постоје анастомозе и између спољашње и унутрашње каротидне артерије и спољашње каротиде и вертебралне артерије. Тако артериа офталмика повезује крвоток унутрашње каротиде са фацијалном и спољашњом максиларном артеријом из спољашње каротидне артерије.

Интракранијално постоји систем артеријских анастомоза, међу можданим артеријама, које се могу поделити у следеће групе: а) систем анастомоза између кортикалних грана једне исте артерије; б) систем анастомоза између кортикалних грана три главне мождане артерије: између предње и средње мождане артерије, између средње и задње моздане артерије, између предње и задње моздане артерије.

У случају опструкције једне од можданих артерија друге проходне артерије могу преко система анастомозе, делимично да предузму исхрану исхемијског подручја. Међутим, постоје врло велике индивидуалне разлике у способности секундарних артерија да надокнаде инсуфицијентни мождани крвни проток. Отуда исте лезије код различитих пацијента изазивају врло различит неуролошки дефицит (од транзиторних до дефинитивних плегија), што зависи од стања колатералне циркулације и система анастомозе (11).

1.2 ФИЗИОЛОГИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА МОЖДАНЕ ЦИРКУЛАЦИЈЕ

Мозак човека представља највиши познати степен структурне интеграције и функционалне организације. Познато је да функционалност мозга захтевају константан и адекватан проток крви кроз мозак, чиме се обезбеђује довод метаболита и кисеоника за одвијање многобројних и комплексних процеса у централном нервном систему (12). Нормално, укупна количина крви која протиче кроз мозак, без обзира да ли се тело налази у стању мировања или напора, да ли организам спава или је будан, просечно износи 50 мл/

100 г/мин., за цели мозак. При томе је количина крви која протиче кроз мождану кору значајно већа 70 – 80 мл/ 100 г/ мин., а она која протиче кроз белу масу значајно мања од 20 – 30 мл/ 100 г/ минуту (13).

Количина крви која протиче кроз мозак зависи од градијента притиска у цереброваскуларном систему (између доводних артерија и одводних вена), који се ствара срчаном пумпом и износи у артеријама мозга 100 до 120 mmHg; на почетку артериола крвни притисак је 85 mmHg, а на крају артериола и почетку артеријског дела капилара 30 mmHg; на крају венског дела капилара крвни притисак је 10 mmHg, док притисак у венама просечно износи мање од 5 mmHg.

Под нормалним околностима, величина церебрлне циркулације се одржава на основу ауторегулационих механизама: хеморегулација - путем парцијалног притиска CO_2 и O_2; неурорегулација - преко аутономног нервног система и његовог утицаја из продужене мождине и дијенцефалона; те миогена регулација - преко тонуса глатке мускулатуре у зидовима крвних судова (14).

Пад перфузије са просечних 54 мл/100гр/мин на 20мл/100г/мин је горњи праг проточности који је реверзибилан, а пад испод 10 мл/100г/мин. је доњи праг проточности који је иреверзибилан и када настаје инфаркција можданог ткива (15).

У основи можданог удара лежи исхемија једног можданог региона или целог мозга доводећи при том до недостатка кисеоника, глукозе и других неопходних састојака крви који омогућавају нормално функционисање мозга. Такође, у овом процесу изостаје адекватно одвођење метаболичких продуката насталих у биолошком функционисању можданог ткива.

Поремећаји метаболизма мозга у захваћеном региону настају већ после 30 секунди након настале исхемије. Функције мозга бивају оштећене након једног минута, док након 5 минута настају поремећаји који доводе до можданог инфаркта. Након настанка исхемије у одређеном можданом региону, релативно брз развој колатералне циркулације је покушај организма да превазиђе настанак дефинитивног можданог удара.

Овај процес може бити ометен атеросклеротским променама крвних судова мозга или неким другим оболењем. Потпуни прекид крвотока у некој од главних артерија мозга

доводи до наглог смањења перфузије у васкуларизационом подручју дате артерије. Подручје од централног дела исхемије према периферији није јасно ограничено и исхемија је све мање изражена ка периферији.

Периферна зона исхемије са мање израженом редукцијом протока назива се исхемична пенумбра и карактерише је постојање смањене циркулације где су неурони очуване структуре, али функционално неми. Један део неурона у центру инфаркта је иреверзибилно оштећен, док су неурони у зони пенумбре функционално реверзибилни уколико се циркулација успостави у кратком временском периоду. Сви терапијски напори су заправо усмерени на зону пенумбре у смислу поновног успостављања циркулације и примене потенцијално протективне терапије, јер се на централну зону исхемије у којој су настале иреверзибилне промене терапијски не може утицати.

У току исхермије нивои аденозин трифосфта (ATP) опадају до 5% од својих физиолошких вредности, већ након 5 до 7 минута од почетка исхемије. Фокус интересовања представља улога ексцитаторних трансмитера, посебно глутамата и аспартата, који су међупродукти гликолитичког Кребсовог циклуса. Пад енергетског потенцијала доводи до поремећаја енергетски зависних јонских пумпи укључујући Ca јоне и ATP-azu, што доводи до нагомилавања јона калцијума у ћелији. Поремећај функције јонске пумпе узрокује улазак јона натријума у ћелију а излазак јона калијума из ћелије што доводи до деполаризације ћелијских мембрана и неконтролисаног ослобађања неуротрансмитера (глутамата). Глутамат делује на своје рецепторе од којих је посебно значајна активација NMDA (N – метил – D - аспартат) глутаматних рецептора. Деполаризација и активација појединих рецептора током ослобађања неуротрансмитера доводи до отварања различитих калцијумових канала што остварује улазак и нагомилавање јона калцијума у исхемијским ћелијама. Крајњи исход је слом интрацелуларне хомеостазе калцијума и нагомилавање калцијума до токсичних нивоа. Нагомилани калцијум покреће каскаду фаталних, деградационих процеса (као што су оштећење митохондрија, нагомилавање слободних радикала, поремећај цитоскелета, активација деградационих ензима као што је протеаза, фосфолипаза и ендонуклеаза, промена у фосфорилацији протеина и транскрипцији гена), који доводе до смрти неурона.

Дакле централни део исхемичног инфаркта практично није могуће лековима опоравити. Мождано ткиво које окружује централну зону инфаркта и у коме је ниво протока између горњег и доњег прага (пенумбра) је зона у којој се гасе биоелектрични процеси, али је очувана функција плазма мембране и јонска пумпа (16, 17). Оштећени неурони ослобађају токсичне супстанце, које секундарно оштећују околну глију и крвне судове и доводе до вазогеног едема. Едем доприноси даљем поремећају циркулације и метаболизма у захваћеним неуронима (18).

Имајући све ово у виду, јасно је да поремећај у церебралној циркулацији (олигемија, инкомплетна или комплетна исхемија) доводи до неуролошких (па и менталних) поремећаја чији интензитет и карактер зависе од степена оштећења и локализације

1.3 АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероза, главни узрок повећане смртности савременог човечанства, је дифузан, мултифакторијалан процес, који захвата велике (еластичне) и средње (мускуларне) артеријске крвне судове, и који има патолошке карактеристике умножавања глатких мишићних ћелија, накупљања липида, некрозе ћелија, фиброзе и калцификације (19).

Данас се сматра да је атеросклероза системска, дифузна болест. Циљно место ране атеросклерозе представљају артерије, чији ендотел показује функционално промењен одговор. Локализација лезија је мултицентрична. Лезије које су обично највише изражене на једном систему (коронарне артерије, церебралне, висцералне и периферне артерије), или присутне у виду значајних промена на више, или целокупном васкуларном систему, доводе до многобројних клиничких манифестација и компликација познатих као синдром атеросклерозе.

1.3.1 Патоморфологија и класификација атеросклеротске лезије

Атеросклеротске лезије су најприсутније у средњим мускуларним артеријама: коронарним, каротидним, базиларним, вертебралним, илијачним и феморалним. Такође

могу бити захваћене и велике мускуларне артерије као аорта код које се среће и патолошка анеуризматска дилатација.

Холестерол у атеросклеротичном плаку потиче из крви. Иницијално, липопротеини мале густине (LDL) улази у интиму артерије кроз повређени ендотел, оксидише се и бива прихваћен од стране моноцитно-фагоцитног система и у мањем степену глатких мишићних ћелија. Велика количина холестерола настаје такође декомпозицијом циркулишућих еритроцита у атеросклеротичном плаку.

Разградњом еритроцита ослобађа се холестерол из њихових мембрана. Мембрана еритроцита је веома богата холестеролом, који чини више од 40% њене масе (што је више него у било којим ћелијама у организму). Липидни атеросклеротични плак назива се атером односно фиброатером, који се састоји из два дела липидног пула и фиброзне капе. Фиброзна капа започиње адаптационим задебљањем неоинтиме и пролиферацијом глатких мишићних ћелија које секретују колагена и еластична влакна, протеогликан и фибронектин.

Инфламација и хеморагија могу довести до дестабилизације липидног атеросклеротичног плака, његове вулнерабилности односно руптуре и тромбозе. После руптуре фиброзне капе, долази до повећања адхезије тромбоцита на колаген и њихове агрегације. То је платформа за формирање тромба. Садржај липидног атеросклеротичног плака може се излити после руптуре. Велики фрагменти се називају атероемболуси, док су холестеролски емболуси мали и састављени од кристала холестерола.

Хистолошком анализом плак се може класификовати у један од VIII типова (20).

Тип I плака садржи разбацане пенасте макрофаге (енгл."foam cells"). Такве промене виде се у регијама адаптивних интималних задебљања (адаптивна задебљања налазе се редовно, на сталним местима, не облитеришу лумен и представљају адаптацију зида крвног суда на локалне механичке силе).

Тип II плака садржи макрофаге и мастима испуњених (енгл. "lipid – laden") глатких мишићних ћелија, које се називају масне пруге (енгл. "fatty streaks").

Тип III плака је прелазни облик између типа II и типа IV тј. лезије које потенцијално могу дати симптоме. Поред мастима испуњених ћелија претходних типова, овај тип плака

садржи и екстрацелуларне масне капљице. Ове екстрацелуларне накупине масти директан су прекурсор већих накупина масних, које карактеришу плак типа IV.

Плак тип V (раније тип Va) садржи највише масти, понекад и више масних језгри, раздвојени фиброзним слојем те тада говоримо о вишеслојном фиброатерому.

Тип VII (раније тип Vб) представља калцификовану лезију, где неорганski депозити замјењују ћелијски детритус и екстрацелуларну маст.

Тип VIII (раније тип Vц) представља фиброзирану лезију у којој је дебела наслага везивног ткива заменила интиму, а садржај масти је минималан.

Плакови типа IV і V који поред описаних карактеристика имају дисрупцију луминалне површине (подтип "а"), хематом (подтип " б ") или тромботске наслаге (подтип "ц") класификују се као плак типа VI. Управо је плак типа VI највећи узрок морбидитета и морталитета због атеросклеротске болести.

На руптуру плака утиче спазам, спољашњи стрес изазван протоком крви и трењем, и унутрашњи стрес, изазван повећањем липида или хематома у "језгру". Када је језгро плоче богато течним холестеролом (21), силе стреса највише погађају фиброзну капу на ивицама.

Фиброзна капа је танка, лако се дезинтегрише и доведе до руптуре, са изливањем садржаја у лумен крвног суда. У овој фази плак садржи велики број Т лимфоцита који смањују број глатких мишићних ћелија, и коче њихову функцију за синтезу колагена и еластичних влакана.

1.4 ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ

На основу бројних епидемиолошких студија, кардиоваскуларне болести, посебно коронарна болест и цереброваскуларна болест, јесу главни узрок морталитета, па и морбидитета становништва, и један од најважније присутних социјално медицинских проблема (22).

Исхемијски мождани удар (ИМУ) представља водећи узрок оболевања у свету, трећи је узрок смрти у развијеним земљама, и други узрок смрти у свету уопште. Мождани удар је

први узрок смрти код жена у Србији (6). Инциденца исхемијског можданог удара варира у зависности од подручја и износи од 100 до 300 нових случајева на 100.000 становника годишње, док преваленца износи од око 600 на 100.000 становника у развијеним земљама, до чак 900 у неразвијеним земљама (23). Морталитет варира 63,5-273,4 смртних случајева на 100.000 становника годишње. Смртност након исхемијског можданог удара (ИМУ) у последње три деценије бележи значајан пад, у првом реду захваљујући новом концепту у приступу овој болести, који подразумева хитност у дијагностици и лечење у јединицама за мождани удар (ЈМУ).

Мањој смртности доприноси и благовремено дијагностиковање и лечење компликација које прате мождани удар, као и побољшање функционалног статуса болесника применом мера ране и касне рехабилитације (24). Sacco и сарадници су у свом истраживању утврдили да болесници након 6 месеци од ИМУ у 48% случајева имају хемипарезе, 22% пацијената није самостално покретно, 24 - 53% показује комплетну или парцијалну зависност на скали дневних активности, 12 - 18% има афазију, 32% има клиничке знаке депресије и 26% захтева институционално збрињавање (25).

Синдром атеросклерозе представља узрок најчешћег болничког лечења, највеће потрошње лекова и издатака у односу на сва друга обољења. Главни циљеви епидемиологије кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести су да се установе фактори ризика, који доприносе већој преваленци и учесталости обољења.

Водеће епидемиолошке студије (Студија седам земаља, Фраминхамова студија, Проспективне Колаборационе Студије) и студије у нашој земљи (Југословенска кардиоваскуларна студија). Студија Раковица Моника и Синди програм су доказале да је око 20 фактора ризика независно повезано, са већом инциденцијом обољевања (26).

Према светским статистикама церброваскуларне болести се налази на трећем месту морбидитета и морталитета, одмах после малигних и кардиоваскуларних обољења (27). Према Prospective Studies Collaboration (28), налази холестеролемије и дијастолног крвног притиска на првом и поновљеном прегледу корелирани су са инциденцијом фаталног можданог удара. Најчешћи узрок су (у око 70% случајева), стенотичне или оклузивне лезије великих артерија врата. Церебрална исхемија је последица хемодинамски значајне

промене. Емболијски потенцијал плака расте са појавом компликованих атеросклеротичних лезија.

Преваленца и тежина каротидне атеросклерозне болести, у општој популацији, значајно корелирају са старошћу, укупним холестеролом и кардиоваскуларним исхемијским променама. Подаци о преваленци каротидне атеросклерозне болести потичу од резултата испитивања којима су обухваћене углавном нехомогене групе испитаника, у различитим срединама и временским периодима, уз коришћење различите методологије и технологије.

Бројне студије указују да асимптоматски каротидни атеросклерозни плакови могу да се открију у трећине старијих особа ултразвучним методом (29). Значајну атеросклерозну болест екстракранијалних каротидних сегмената има 25-30% особа у којих је због оклузивне болести периферних артерија индиковано хируршко лечење (30).

1.5 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КАРОТИДНЕ СТЕНОЗЕ

Постоје бројни фактори ризика за развој атеросклерозе и док једни директно утичу на овај процес, повезаност са осталима није сасвим разјашњена. Показано је да је могуће смањити учесталост атеросклерозе уколико се превентивно делује на факторе ризика за њен настанак (31).

Главни фактори ризика за настанак атеросклерозе су артеријска хипертензија, липопротеинемија, шећерна болест и пушење. У ново откривене факторе ризика који се интензивно проучавају су Ц-реактивни протеин, липопротеин (а), фибриноген, хомоцистеин и генетски узроци (32).

Хипертензија убрзава појаву и развој атеросклерозе због повећаног физичког стреса зидова артерија и увећаног коришћења масних материја. Задебљање интимо медијалног комплекса (енгл. intima - media thickness - IMT) значајно корелирају са вишим вредностима систолног притиска независно од расе, пола и узимања лекова са антихипертензивним деловањем (33). Негативна повезаност са вредностима дијастолног притиска наговештава да би пулсни притисак могао да буде важан корелат атеросклерозе (34).

Макроангиопатија је значајно чешћа у болесника са тешким обликом хипертензије у односу на испитанике са контролисаном хипертензијом, посебно ако су придружени и други фактори ризика (35). Међу више познатих фрактора ризика за развој атеросклерозе посебно место заузима хиперхолестеролемија која је вероватно довољна да сама по себи доведе до развоја атеросклерозе и без присуства других фактора ризика (36).

У више великих епидемиолошких студија потврђена је веза између дијабета и васкуларних болести. Посебно место заузима Фраминхамска студија у којој је значај дијабета као фактора ризика за атеросклерозу коронарних и периферних артерија испитиван на 5.000 особа. Ризик од исхемијског можданог удара је 2,5 пута већи у особа са дијабетесом (38).

Процена ризика од каротидне атеросклерозне болести испитивањем утицаја појединачних фактора ризика у неким испитивањима уступила је место стратегији испитивања удруженог и дужевременог дејства више фактора ризика на преваленцу ове болести. Студија је показала да повишење вредности систолног притиска, пораст нивоа холестерола и пушење цигарета корелирају са повећањем ризика од каротидне атеросклерозне болести у одраслих (39). Такође, код особа које су склоне конзумирању алкохолних пића и код пушача можемо у серуму регистровати повишене вредности интерлеукина и других упалних једињења (40).

Жене које пуше и користе орална контрацептивна средства, имају 13 пута повећење ризика за фаталну кардиоваскуларну болест, него кориснице оралних контрацептивних средства које не пуше (41).

Расположиви докази сугеришу да медијатори запаљења играју битну улогу не само у настанку плака већ и у његовој прогресији у правцу настанка промена одговорних за неуролошке компликације. Доказано је значајно веће присуство интерћелијских адхезивних молекула у зони високостепених у односу на нижестепене каротидне стенозе (42).

Субклиничке промене су синдром у склопу којега се спомињу три главна облика: стварање каротиднога плака на пределекционим местима, појава задебљања IMT и поремећај еластичност у крвним судовима мозга. У последње време након откривања секвенције људскога генома интензивно се истражује који гени узрокују разноликост IMT

(43). Према најновијим подацима истих аутора сматра се да је једна од групе гена која одређује варијабилност смештена на кратком краку 12. хромозома.

Међу заштитним факторима ризика за развој атеросклерозе су физичка активност, алкохол, липопротеини високе густине (eng. high density lipoprotein - HDL) и његов главни аполипопротеин апо-А1 (44).

Ипак, и поред сазнања о факторима ризика и факторима који делују заштитно на процес атеросклерозе још увек се не меоже са сигурношћу предвидети брзина развоја атероскерозе и њен клинички ток.

1.6 КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ КАРОТИДНОГ ПЛАКА

Према моделу крвног протока у рачви каротида, који су предложели Ku i Giddens, атеросклероза се развија у регији ниског или променљивог, осцилирајућег пулсног крвног присиска, а то одговара раније насталим ексцентричним задебљањима на артеријама (45).

На основу те хипотезе, управо осцилирајући пулсни крвни притисак може поспешити појаву ексцентричних задебљања на артеријама, јер се као неминовна последица тако успореног крвног протока јавља отежано одстрањивање и продужен контакт потенцијално токсичних материја из крви са интимом артерије у том делу, што може погодовати настанку и ширењу оштећења.

Спољашњи зид унутрашње каротидне артерије и каротидни синус су области ниског пулсног притиска, а спољашњи зид унутрашње каротиде артерије је истовремено и место где се формира задебљање интиме, односно, плак (46).

Контраверзе између липометаболичке, тромботичке, ендокрине, хемодинамске, имунолошке и других теорија обично се превазилазе закључком да се ради о мултифакторијално условљеном процесу.

Када стеноза компромитује проток до критички ниског нивоа развија се церебрална инфаркција, обично као последица тромбозе унутрашње каротидне артерије (47). Међутим, новостечена запажања се нису увек уклапала у хемодинамски концепт

цереброваскуларне инсуфицијенције. Овај закључак је био основ за настанак емболијске теорије (48).

Израз "артеријско-артеријска" емболизација је шири појам који не потенцира порекло емболуса, већ само да потиче из артерије. Атероемболуси могу потицати из било које артерије проксимално од тачке импакције.

Каротидни плак постаје компликован када се у њему јаве регресивне промене због несразмере између метаболичких потреба и могућности новоформираних крвних судова. Све фазе развоја компликованог плака подразумевају мањи или већи ризик настанка исхемије мозга механизмом атеро-артеријске емболизације (49).

Кључно питање није више зашто долази до атеросклерозе већ зашто у животу особе само један или неколико плакова од више или много њих у организму пролазе опасну, акутну, вулнерабилну фазу када су склони тромбози и оклузији крвног суда односно дисталној емболизацији.

Два најчешћа разлога за тромбозу артерије су руптура плака (која се може открити у 60-70% случајева) и ендотелна ерозија. Обдукцијске студије су показале да је атеросклероза системска болест која код болесника захвата више или готово све артерије. Најчешћи узрок срчаног инфаркта или изненадне смрти је само један руптурирани вулнерабилни плак најчешће смештен у проксималним сегментима коронарних артерија.

Концепт вулнерабилног каротидног плака у средишту је интереса уназад 15-так година као кључно место истраживања нових превентивних, дијагностичких и терапијских метода којим је циљ превенција настанка таквих плакова. Више студија је показало да каротидна стеноза ≥ 50% уз хемисфералну ипсилатералну ТИА носи ризик за мождани удар унутар 90 дана чак до 20%, при чему је ризик највиши у периоду унутар 20 дана од индексне ТИА(50).

Нова предложена дефиниција узима у обзир да је ТИА пролазна епизода неуролошке дисфункције узрокована фокалном исхемијом мозга, кичмене мождине или ретине, без акутне инфаркције у трајању до 60 минута. Јасно је да је да медицински значај ТИА, јер ти болесници имају изразито повишен ризик од можданог удара и коронарне смрти (51). Насупрот томе, емболизам код стено-оклузивне болести унутрашње каротидне артерије

првенствено погађа стабло и велике гране АЦМ, стварајући кортикалне клинасте и/ или дубоке стријато-капсуларне инфаркте (52).

Мождани удар и ТИА део су истог сценарија који представља исхемију мозга те се могу сматрати маркерима акутног или претећег ризика инвалидности и/или смрти. Са друге стране веза између степена стенозе каротидне артерије и симптоматологије није тако јасна и недвосмислена како би се то могло очекивати. Узрок је чињеница да критично смањење протока кроз сужено место тек је један од начина појаве симптома.

Пуно већу улогу у појави симптома има дистална емболизација тромботског материјала, а ту је квалитет и састав плака (однос фиброзне капе и садржаја холестерола) и степен инфламације унутар плака пуно важнији фактор.

На основу изнетог може се закључити да не само степен стенозе, већ и карактеристике површине каротидног плака, као и његова унутрашња структура, могу бити значајан чинилац у настанку исхемијског можданог удара (53).

1.7 ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ КОРТИКАЛНЕ И СУБКОРТИКАЛНЕ ИСХЕМИЈЕ МОЗГА У ВАСКУЛАРИЗАЦИОНОЈ ОБЛАСТИ АРТЕРИЈЕ ЦЕРЕБРИ МЕДИЈЕ

Механизми у настанку заришне кортикалне и субкортикалне исхемије мозга су предмет интересовања бројних истраживача уназад многих година и различито су преписивани: епизодама системске хипотензије, микроемболизму, каротидној стено-оклузивној болести и облитерантном церебралном тромбангитису. Међутим, у неким случајевима, посебно у оним са прогресесивним или постепеним клиничким током, механизам настанка још увек остаје контраверзан (54).

Познато је да изненадна редукција системског артеријског притиска а тиме и проток, крви кроз мозак може ићи са тешким дисбалансом у несигурној (критичној) граничној церебралној циркулацији, посебно код пацијента са стено-оклузивним лезијама екстра и интракранијалних артеријских судова. Овакве епизоде артеријске хипотензије ма ког

узрока ако настану изненада и брзо могу да допринесу настајању исхемијске лезије у граничној зони (55).

Генерелно теорија микроемболизма је репризирана епизодично, али никада није била у толикој моди, све док се није показало да се антикоагулантним средствима може смањити учесталост церебралних исхемијских атака (56). Сматра се да је порекло ових микроемболуса обично из плакова у цервикалном делу магистралних крвних судова, срчане аритмије међу којима је најважнија фибрилација преткомора и акутни инфаркт миокарда заједно са његовим раним и касним компликацијама (57).

Познато је да атеросклероза локализована на бифуркацији каротиде може да проузрокује инфаркте граничних зона. Алтернативно, васкуларне оклузије лептоменингеалних крвних судова могу да буду проузроковане микроемболусима из каротидног плака пре него што лумен постане потпуно оклудиран (58).

Инфаркти код каротидне стено-оклузивне болести су најчешће сматрани последицом смањеног крвотока аналогно ситуацији која прати системску хипотензију, а оклудирани лептоменигеални крвни судови резултатом стагнације тромбоцита. Многе лептоменингеалне артерије изнад инфаркта су оклудиране материјалом који показује све пролазне фазе од свежих агрегата тромбоцита до комплетно организованих фиброзних оклузија, и оваква запажања указују на напредујући процес у граничним зонама (59).

Локални проток крви у области појединих група перфорантних артерија може бити компромитован у току одређених системских поремећаја, затим обољења матичне артерије (од које полазе перфорантне гране) или оболења самих перфорантних артерија (60). Наведене морфолошке промене могу се комбиновати и јављати истовремено, па територије дисталне васкуларизације постају посебно осетљиве на појаву субоклузивних промена проксималних артерија, јер постојање субоклузивних промена у комбинацији са изненадном хипоперфузијом проксимално може да резултира инфарктом субкортикалне локализације (54).

У зависности од врсте перфорантне артерије (или њене гране) која је оклудирана, могућа је различита локализација и величина инфаркта. Тако, захваћеност овакве гране артерије церебри медије може да изазове исхемију у готово читавом путамену, у највећем делу

главе и тела нуклеус каудатус-а, у латералном сегменту глобус палидус-а и у читавом дорзалном делу капсулае интернае (61).

У мањем проценту субкортикални инфаркт може бити последица емболичке (кардиогене или артеријско-артеријске) оклузије малих артерија (62, 63). Најзад, артеријско - артеријска емболизација је један од могућих узрока лакунарних инфаркта, чему у прилог говори и постојање честе удружености стенозе каротидних артерија или улцерисаних плакова лука аорте са лакунарним инфарктима мозга (64).

Поред тромбозе и емболије, трећи фактор од значаја у етиопатогенези лакунарних инфаркта су хипоперфузиона стања или хемодинамски поремећаји у сливу малих артерија. Хипоперфузија услед стенозе појединачне пенетрантне артерије може да изазове инфаркт кортикалне тако и субкортикалне локализације у иригационој области артерије церебри медије.

1.8 НЕУРОВАСКУЛАРНИ СИНДРОМИ УСЛЕД ОШТЕЋЕЊА У СЛИВУ АРТЕРИЈЕ ЦЕРЕБРИ МЕДИЈЕ

Клиничка слика исхемијских неуроваскуларних синдрома је прилично константна, а зависи од крвног суда који је захваћен, те одговарајуће васкуларне територије која је компромитована. Сходно томе, неуроваскуларне синдроме код исхемијске болести мозга можемо поделити на оне који се јављају код исхемије у дистрибуцији предње (каротидне) и задње (вертебробазиларне) циркулације (65).

Клиничка слика инфаркта у сливу АЦМ зависи од трајања и интензитета исхемије, величине и локализације захваћеног крвног суда, као и од развијености колатералне циркулације.

Инфаркти главног стабла артерије церебри медије проксимално од почетка лентикулостријатних артерија, праћена је кортикалним и дубоким инфарктима у одговарјућој територији АЦМ.

Манифестација оваквог инфаркта је драматична и укључује комплетну капсуларну хемиплегију, хемисензитивни синдром, хемианопсију, и зависно од хемисфере, гобалну афазију или занемаривање супротне половине простора (66).

Уколико је АЦМ оклудиран дистално од лентикулостријатних артерија, онда су дубоке територије поштеђене. Инфаркти у горњој и доњој артеријској дистрибуцији средње мождане артерије се манифеструју различитим степеном хемипарезе (углавном фациобрахијални тип), са сензорним дефицитом у истој дистрибуцији.

У доминанатној хемисфери моторно-сензитивни дефицит је праћен и глобалном или моторном афазијом. Код инфаркта недоминантне хемисфере уместо афазије се вића синдром сензитивне непажње. Инфаркти у доњој артеријској дистрибуцији артерије церебри медије дају израженије сензорни и визуелни дефицити у односу на моторну слабост. Најчешћи симптоми и знаци су хемианопсија или квандрантанопсија, сензитивна непажња и сензитивни дефицит у одсуству моторног дефицита.

Насупрот суперфицијалним артеријама, дубоке перфорантне гране су терминалног типа, без колетералног система способног да компензује проток у исхемијској зони, због чега је оклузија једне од ових артерија увек удружена са инфарктом у одговарајућим дубоким васкуларним територијама.

У клиничком смислу субкортикални инфаркти могу почети као "изоловани лакунарни синдроми" али се могу комбиновати и са когнитивним поремаћајима што се објашњава променом броја и локализације лезија (67).

1.9 ДИЈАГНОЗА ИНФАРКТА МОЗГА

У неурорадиолошкој обради болесника са исхемијском можданом лезијом треба разликовати две фазе: у првој фази је потребно открити интрацеребралне промене и предузети конзервативно лечење, а у другој фази тражити узрок на магистралним екстракранијалним и интрацеребралним крвним судовима ради отклањања узрока реканализацијом или реваскуларизацијом (68). У исхемијским инфарктима, старија литетатура је описала негативне КТ налазе мозга током првих 48 часова (69).

Новији извештаји, међутим, описују велики број позитивних налаза, чак у року од 3 сата од појаве симптома што пружају шансу примени савремене тромболитичке терапије (70). Патолошки налази укључују хипердензну АЦМ, пад дензитета у лентиформном нуклеусу

и инсуларном кортексу, облитерацију сулкуса у паријетоокципиталној регији као и могућу компресију на зидове латералне мождане коморе (71).

У другој фази (субакутна) КТ снимак јасно указује на три фундаменталне карактеристике инфаркта: хиподензност, ефекат масе и контрастно увећање.

У трећој фази (хронична) ефекат масе и контрастно увећање исчезавају остављајући само дефинитивну хиподензност која представља постенцефаломалациону секвелу васкуларне генезе са компензаторном тракцијом ипсилатералне коморе.

Нема сумње да се исхемијска болест мозга идентификује чешће и локализује тачније на магнетној резонанци (МР) у поређењу са КТ снимцима (72). Пун потенцијал овог новог модалитета снимања у раној дијагностици исхемијске болести мозга добија се увођењем функционалне МР (енгл. Duffusion-weighted imaging - DWI MR **)** која региструје ране промене у сниженој дифузији воде у исхемијској зони већ након неколико минута од почетка болести, те самим тим примена ове процедуре има највећу могућу сензитивност. Постоје и друге МР технике којима се може вршити специфична евалуација акутног исхемијског можданог удара (енгл. Perfusion-weighted imaging - PWI MR, Flow Atenuated Inversion Recovery- FLAIR, apparent diffusion coeffitient - ACD). Рано откривање ове фазе би могло потенцијално да оправда примену агресивније терапије у спашавању неурона у акутној исхемији (73).

У новије време примењују се нуклеарно – медицинске методе емисиона томографија појединачним фотонима (енгл. single photon emissinon tomography-SPECT) и позитрон емисиона томографија (енгл. positron emission tomography-PET) али које су на жалост још увек у експерименталној фази.

Студија позитрон емисионе томографије извршена код пацијента са оклзијом унутрашње каротидне артерије који су имали ортостатске ТИА, открила је смањење протока у церебралном кортексу, ипсилатерално од оклузије, са максимумом у граничној области, заједно са повећаном екстракцијом кисеоника и релативно очуваним можданом кисеоничном резервом. Ово стање фокалне "misery perfusion" указало је да је снабдевање кисеоником било хронично неодговарајуће (74).

Побољшањем перфузије тј. применом екстра-интракранијалне анастомозе резултирало је потпуним престанком ТИА и нормализацијом абнормалности PET-a. Таква физиолошка ситуација је стога обезбедила рационалну основу за клиничко представљање патофизиологије и терапије хемодинамских удара (75).

1.10 ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ У ДЕТЕКЦИЈИ КАРОТИДНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

1.10.1 Ултразвук у неурологији

Француски физичар Purcelot је 1965. године, описао примену доплеровог ефекта у неуролошкој клиничкој дијагностици и дијагностици промена периферних артерија. У том периоду су киришћени апарати без могућности детекције смера кретања крви све до 1971. године, када Miller, користећи дирекциону доплер сонографију, описује промену смера протока у супратрохлеарној артерији код оклузије унутрашње каротидне артерије.

У исто време почиње примена интегрисаног сликовног приказа са пулсирајућим доплером. Овај концепт је описан 1974. године. Клинички примењен на универзитету у Вашингтону 1980. године, чиме је омогућено симултано испитивање морфолошких и хемодинамских промена крвних судова. Десетак година касније, са увођењем нових секторских сонди високе резолуције и колор доплера, омогућено је транскранијално дуплекс, а потом и колор доплер испитивање, чиме је омогућена лакша идентификација, сагледавање морфологије и хемодинамике можданих крвних судова.

Важна примена ултразвука у неурологији је у испитивању поремећаја магистраних крвних судова врата и крвних судова мозга. Неинвазивност методе, могућност честих контрола, могућност прегледа уз болесничку постељу, богатство података о структурном стању крвних судова, те о функционалном стању мождане хемодинамике, учинли су ултразвучну дијагностику веома значајном у неурологији (76).

1.10.2 Колор доплер сонографија

Ултразвук је од револуционарног карактера посебно у процени промена на екстракранијалном делу каротидног и мање вертебробазиларног слива. Бројни радови о резултатима примене доплер-сонографије од "zero-crossing" детектора, спектралне анализе, хемодинамских карти каротидног стабла до дуплекс-скенера и колор-доплера, доказују вредност и незаменљивост ове неинвазивне методе у добијању морфолошких изгледа артерије (ехоангиографија) и функционалних података о брзини протока крви (76). Велике студије (77, 78), показале су јасну корист каротидне ендартеректомије у болесника са значајном каротидном стенозом у секундарној превенцији можданог удара, иако су користиле различите ангиографске методе рачунања каротидне стенозе.

Познато је да студија ACST (енгл. Asymptomatic Carotid Surgery Trial-ACST) показала је значајну косист каротидне ендартеректомије у примарној превенцији мозданог удара, а била је заснована на ултразвучном рачунању стенозе (79). Публиковане су препоруке за откривање асимптоматске каротидне стенозе како би се препознале особе са повећаним ризиком које могу имати корист након интервенције на каротидним артеријама (80).

Ултразвучне Б - мод карактеристике морфологије плака могу бити корисне у процени вулнерабилности атеросклеротске лезије. Док неки повезују хетерогености каротидног плака са чешћом појавом хеморагије унутар плака и неуролошким догађајима, новије студије су пружиле јасне доказе да плакови богати липидним садржајем чешће руптурирају.

На основу корелација ултрасонографског са интраоперативним налазом многи аутори налазе већу сензитивност ултразвука у односу на КТА или МРА, како у погледу детекције степена стенозе тако још више у погледу откривања финих квалитативних карактеристика нестабилног плака.

1.10.3 Транскранијални доплер

Транскранијални доплер (TCD) може дати врло корисне информације код болести магистралних артерија врата. Преглед омогућава објективније сагледавање значаја, пре

свега каротидне атеросклерозне болести, у дијагнози од асимптоматског до симптоматског.

Емболијски сигнали (енгл. High Intensity Transient Signals-HITS) у средњој можданој артерији чешћи су код ипсилатералних каротидних стеноза већих од 70% и улцерисаних каротидних плакова у поређењу са неулцерисаним, независно од степена стенозе и дубине улцерације (81).

1.10.4 КТ ангиографија

КТ ангиографија (КТА) је минимално инвазивни метод који омогућава дводимензионални или тродимензионални приказ супрааортних грана (82). За разлику од ултрасонографије и MR ангиогафије, КТА омогућава реконструкцију тортуозних крвних судова, као и директно снимање артеријског лумена и процену степена стенозе. КТА се показала као повољнија метода у односну на класичну артериографију када је у питању евалуација пацијената који имају екстрацеребралну каротидну болест (83).

Потреба за релативном великом количином контрастног средства ограничава употребу КТА у пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Отежана интерпретација резултата се јавља у случају присуства масивних калцификата артеријског зида, металних зубних имплантата или хируршких клипсева у пределу врата. Трансверзално скенирање омогућава анализу морфологије плака и диференцијацију његових компонената (85).

1.10.5 МР ангиографија

МР ангиографија (МРА) обезбеђује снимке крвних судова врата у високој резолуцији. Поред артефакта и других ограничења, МРА представља неинвазивну методу која приказује прецизне анатомске односе лука аорте, супрааорталних и интракранијалних грана (86), и може се користиту у постављању плана реваскуларизације.

У поређењу са конвенционалном артериогафијом, сензитивност методе је 97% - 100%, а специфичности 82%-96% (87). Једна од мана МРА је прецењивање степена стенозе и немогућност разликовања субоклузије од оклузије крвног суда.

Контраиндикована је у пацијената са клаустофобијом, екстремо гојазних и уколико имају имплантиран пејсмејкер или дефибрилатор. Као и ултрасонографија, МРА омогућава морфолошко испитивање атеросклеротског плака (88). Посебном предношћу сматра се могућност детекције фиброзне капе плака и процене њеног интегритета.

1.10.6 Дигитална субтракциона ангиографија

Дигитална субтракциона ангиографија (DSA) остаје стандард према којим се процењују остали модалитети у атеросклеротској болести екстра и интракранијалних крвних судова. Три су најважнија циља ове методе: одредити степен каротидне и вертебралне стенозе; идентификовати "тандем" лезије у екстра и интракранијалној циркулацији и проценити постојећу и потенцијалну колатералну циркулацију (89).

Ова се метода у акутном можданом удару ретко примењује, с обзиром на релативно мању доступност, те инвазивност и мали, али постојећи ризик за болесника. У акутној исхемији примењује се углавном у терапијске сврхе, приликом планиране интраартеријске тромболизе или ендоваскуларне ангиопластике и пласирање стента (90).

Недостаци ангиографије леже у томе што је то инвазивна метода која захтева пункцију периферне артерије са свим компликацијама такве интрвенције (стварање хематома, псеудоанеуризме, дисекције итд.). Посебан проблем што сама ангиографија као инвазивна дијагностичка метода носи ризик од можданог удара (91).

1.11 ЛЕЧЕЊЕ

Основа лечења цереброваскуларних болести је њихова примарна превенција, тј. уклањање фактора ризика и пре појаве цереброваскуларних акцидената, дакле то су мере које се односе на здраву популацију или на групу са преклиничким обољењем (92).

У првом реду треба се борити против артеријске хипертензије која је сигурно најважнији фактор ризика. Рано откривање шећерне болести, борба против пушења, хиперлипидемије, прекомерене употребе алкохола, лечење срчаних болести, здрава исхрана као и умерена физичка и психичка активност су важни предуслов у превенцији

цереброваслуларне болести (93). Појава ТИА је апсолутна индикација за истраживање узрока, односно идентификацију извора поремећаја. Терапија је медикаментозна или хирушка. Дакле, ради се о секундарној превенцији можданог удара (94).

Мождани удар превенира се третирањем предиспонирајућих узрока који могу довести до системске хипоперфузије или кардијалног емболизма као што су: аритмије (поремећаји синусног чвора, нодални поремећаји ритма, преткоморски и коморски поремећаји ритма), срчана слабост интра или екстравентрикуларне генезе (95). Лечење мора да буде специфично по стандардним кардиолошким протоколима.

Антиагрегациона терапија (аспирин, комбинација аспирина и дипиридамола или клопидогрел) су у широкој употреби у секундрној превенцији исхемијске болести мозга. Доза која се најчешће препоручује је 50 - 325 мг за 24 часа (96).

Дакле, када говоримо о превенцији можданог удара у зависности од етиологије примењује се и различита врста терапије, код атеросклеротских и лакунарних можданих удара у превенцији се користе антиагрегациони лекови а код кардиоемболијских антикоагуланси.

Три главне проспективне рандомизоване клиничке студије (77,78,79) које су укључиле више од 3.000 симптоматских особа, доказале су супериорност лечења са каротидном ендартеректомијом (КАЕ) уз медикаментну терапију у односу на само примењену медикаментну терапију у болесника са високостепеном (70%-99%) ипсилатералном атеросклеротском каротидном стенозом.

Селекција асимптоматских болесника за каротидну реваскуларизацију треба да се заснива на процени коморбидитета и очекиване дужине живота, уз укључивање детаљне дискусије о ризицима и користи процедуре (97). Каротидно стентовање (КАС) је индиковано као алтернатива КАЕ за симптоматске особе са просечним или ниским ризиком компликација када је лумен унутрашње каротидне артерије смањен на више од 70% према неинвазивном имиџингу (98).

У последње време постоји повећани интерес у проучавању ефикасности лечења акутне фазе можданог удара тј. покушај реканализације оклудираног крвног суда. У циљу постизања брже и боље реперфузије истраживања су усмерена на постизање веће ефикасности системске интравенске тромболизе (ИВТ), комбиновање системске и

интраартеријске тромболизе (ИВТ+ИАТ), а последњих деценија развијене су и бројне ендоваскуларне технике (99). Која је од ових метода ефикаснија, који су им недостаци и када их препоручити у лечењу акутног исхемиског можданог удара није још потпуно дефинисано.

Велики број клиничких студија се бавио тестирањем неуропротективног дејства различитих лекова, али њихово терапијско дејство није доказано, па је чак у неким случајевима долазило до погоршања клиничких симптома или великог броја споредних дејстава (100). Наведени терапијски поступци ће наћи своје место у оквиру већ усвојеног става да ове пацијенте треба лечити у високо специјализованим "јединицама за мождани удар" (101).

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

2 ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви истраживања били су:

1. Проценити степен стенозе унутрашње каротидне артерије и морфологију плака болесника са инфарктом у кортикалној граничној и субкортикалној области артерије церебри медије.

2. Утврдити корелацију степена стенозе и морфологије плака у делу каротидне артерије, са присутним факторима ризика код болесника са инфарктом у кортикалној граничној и субкортикалној области артерије церебри медије.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3 ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

3.1 ИСПИТАНИЦИ

Испитивану групу чинили су консекутивни болесници који су у циљу постављања дијагнозе и циљаног терапијског приступа, евалуирани на Клинику за неурологију Клиничког центра у Приштини и Универзитетској болници у Фочи, Република Српска, БИХ, са већ постављеном клиничком дијагнозом да се ради о цереброваскуларном инзулту.

Резултати су прикупљани проспективно у периоду од 2010 до 2013. године а делом ретроспективно што се односи на истраживање инфаркта у граничној кортикалној области артерије церебри медије који представљају изузетно ретку форму цереброваскуларних инзулта.

Према доступним подацима из литературе ово је прво истраживање на подручју Србије и ширег региона у коме је анализирана каротидна атеросклероза у предикцији инфаркта у граничној кортикалној области артерије церебри медије.

Испитивање је спроведено према протоколу који задовољава предвиђене категорије из постављених циљева истраживања. Студија је организована као клиничка, студија пресека и упоредно истраживање.

Према локализацији инфаркта испитаници су подељени у две групе. Прва група су четрдесет испитаника са инфарктом у субкортикалном делу артерије церебри медије и друга група четрдесет испитаника са инфарктом у кортикалном делу граничне области истог артеријског система.

3.1.1 Критеријуми за укључивање

- КТ верификација инфаркта мозга у граничном кортикалном или субкортикалном делу васкуларизационе области артерије церебри медије према X ревизији, Међународне класификације болести, повреда и узрока смрти шифром из поглавља IX.

3.1.2 Критеријуми за искључивање

- Инфаркт мозга друге васкуларизационе области
- Рецидив можданог удара
- Случајеви који нису КТ верификовани
- Болесници који имају потенцијални кардијални узрок емболизма.
- Малигне неоплазме

3.2 МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

- Анамнестички подаци: лична анамнеза, старост, пол, број и врста фактора ризика
- Неуролошки налаз
- Компјутеризована томографија мозга
- Колор дуплех сонографски преглед каротидних артерија

3.2.1 Процедуре испитивања

Главна процена неуролошког испитивања била је моторна функција која је изражавана као:

- уредан налаз,
- пареза (плегија) по фациобрахијалном типу (Л-Р > Н),
- пареза (плегија) по круралном типу (Н > Л-Р),
- подједнака слабост или одузетост (Л-Р-Н).

Моторна функција нервуса фацијалиса је испитана инспекцијом мимичних мишића у мировању а потом изглед лица у емоционалној експресији (асиметрија при осмехивању или спонтаном говору). Тражило се од болесника да снажно набира чело, снажно затвара очне капаке, развлачи углове усана и да стиснутих зуба снажно спушта доњу вилицу како би се најбоље оценила снага платизме.

Код испитивања моторне функције леве и десне руке пацијент је био прегледан са рукама испруженим под углом од 90º (ако седи) или 45º (ако лежи). Ако је разумевање било оштећено, активно би подигли руке пацијента у жељени положај и пратили моторну активост у задржавању екстремитета.

Код испитивања моторне функције леве и десне ноге од пацијента се тражи да одржи ногу подигнуту под углом од 30 степени.

Истраживањем смо обухватили факторе ризика чији је удео у настанку можданог удара дефинитивно потврђен од стране Светске здравствене организације. У оквиру анамнезе и додатне обраде евидентирано је присуство следећих фактора ризика (артеријска хипертензија, шећерна болест, хиперлипидемија, болести срца, пушење цигарета, гојазност, транзиторан исхемијски атак и породична предиспозиција).

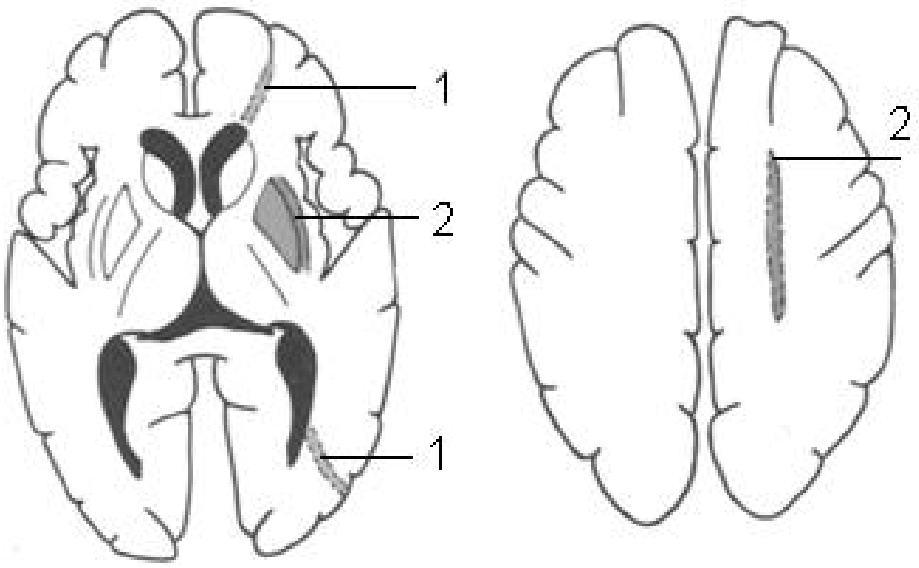
3.2.2 Компјутеризована томографија мозга

КТ преглед је рађен у периоду јасне клинасте, тракасте, или овалне демаркације инфарктне лезије (Слика 1 и Слика 2).

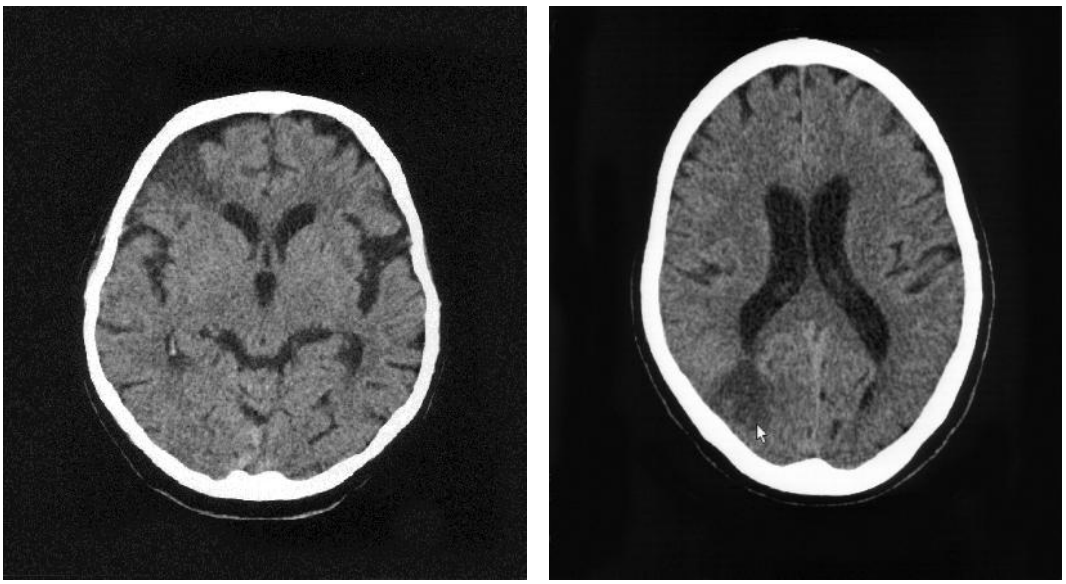
Разматрана су два типа инфаркта:

1) субкортикални инфаркт мозга (СИМ) који се види као хиподензна зона на граници иригације медуларних грана АЦМ, лентикулостријатних пенетрантних артерија истог артеријског стабла што анатомски одговара корони радиати и деловима базалних ганглија и

2) кортикални инфаркт мозга (КИМ) који се види као клинаста или тракаста хиподензна зона која полази од предњег (фронталног) или задњег (окципиталног) рога латералне коморе и шири се у фронтални или темпоропаријетални кортекс.



Слика 1. Инфаркт кортикалне граничне (1) и субкортакалне области (2) у сливу артерије церебри медије

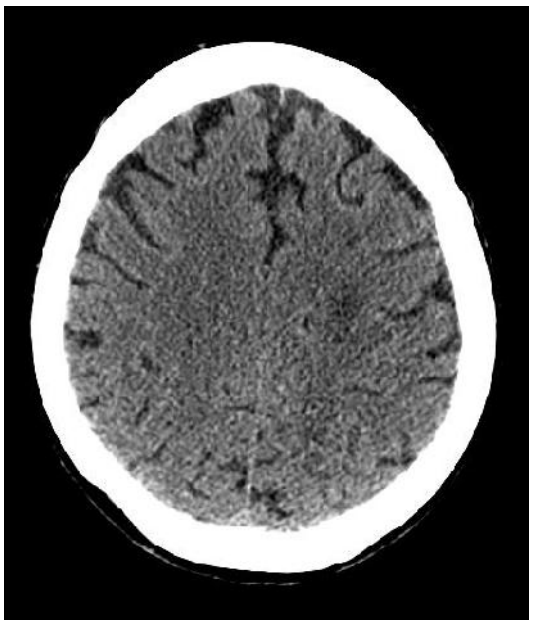


а) **б)**

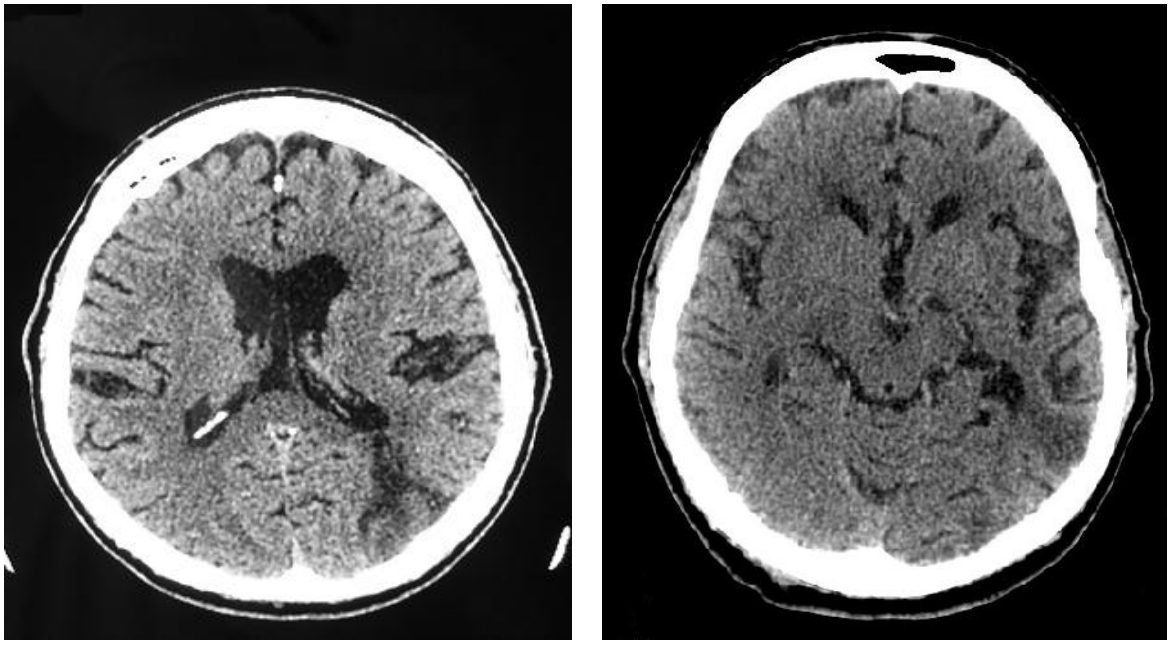
ц)

д)

(е)



(ф)



(г) **(х)**

Слика 2. КТ приказ инфаркта мозга у васкуларизационој области артерије церебри медије **а)** предњи кортикални инфаркт **б)** задњи кортикални инфаркт, **ц)** субкортикални инфаркт у висни базалних ганглија, **д** и **е)** субкортикални инфаркти паравентрикуларно, **ф**) субкортикални инфаркт у центрум семиовале, **г**) задњи кортикални инфаркт паријеталне локализације и **х**) задњи кортикални инфаркт темпоралне локализације.

Евалуација је извођена у мекоткивним вредностима прозора (оптималне вредности: W = 120, C = 35). По потреби су накнадно рађене сагиталне, коронарне и мултипланарне реконструкције (МПР)**.**

3.2.3 Колор доплер сонографски преглед каротидних артерија

Подаци о екстракранијалној атеросклеротској каротидној болести добијани су ултрасонографским прегледом на комерцијалном доступном апарату (GE-Logiq, P 5 Premium U.S.A.) сондама од 7-9 i 9-14 MHz.

Прегледана је заједничка каротидна артерија (ACC), каротидана бифуркација, унутрашња картотидна артерија (ACI) и спољашња каротидна артерија (ACE).

Као критеријум за процену степена каротидне стенозе коришћена је формула из софтвера апарата: 100 x (А-Б) / А, при чему је А површина попречног пресека артерије на месту највеће стенозе, а Б површина попречног пресека слободног лумена артерије на месту највеће стенозе.

Пацијенти су класификовани према степену каротидне стенозе у пет гупа:

- оклузија,
- стеноза 70 – 99%,
- стеноза 50 – 69%,
- стеноза мања од 50%, и
- уредан налаз

Квалитет атероматозног плака је процењиван из попречног и лонгитудиналног пресека у подручју највећег сужења и захтевао је постојање квалитативне сагласности у обе пројекције да би се утврдио дефинитивни налаз.

Будући да ризик од настанак можданог удара зависи од степена композиције плака, према поставкама O' Donela, u Б - моду (црно-бела скала) и на основама консензуса (De Bray и сарадника, "Five steps classification of atherosclerotis plaques") начињена је подела плакова у пет група:

Т-1. хипоехогени плак, униформно ниског степена ехогености,

Т-2. мешовити, предоминантно хипоехогени плак, који је у више од 50% ниске ехогености,

Т-3. мешовити, предоминантно хипоехогени плак, који је у мање од 50% ниске ехогености,

Т- 4. калцификовани плак, и

Т-5. дужи калцификовани пак, који онемогућава интепретацију.

У практичном смислу плакови су додатно карактерисани као хомогени (униформно хипоехоген – Т1) или хетерогени (мешовити - Т2, Т3, Т4 и Т5), узимајући у обзир њихову ехогеност.

У зависности од површине према резидуалном лумену, плакови су подељени у две групе

- плак са равном (регуларном) површином, и
- плак са неправилном (ирегуларном) површином

Зависно од конституције врата коришћен је предњи, латерални или постеролатерални приступ сонде. Лонгитудиналним и трансверзалним скенирањем, у више равни, постигнуто је оптимално морфолошко и функционално испитивање

3.3 ТИП ИСТРАЖИВАЊА

Резултати су прикупљани проспективно и ретроспективно. Студија је организована као клиничка, студија пресека и упоредно истраживање.

3.4 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Од података прикупљених клиничким истраживањем формирана је датотека у статистичком програму SPSS15 уз помоћ којег су подаци и статистички анализирани.

Од метода дескриптивне статистике коришћене су апсолутне фреквенције, проценти, аритметичка средина, медијана, мере варијабилитета, минимум, максимум, стандардна девијација.

Од аналитичких статистичких метода коришћени су Student t-тест, Hi-квадрат тест, Mann-Withney тест и Spearman коефицијент корелације.

Резултати дескриптивне и аналитичке статистке су приказани табеларно и графички.

Тестирање значајности извршено је на нивоу вероватноће $p < 0,05$ што је потребно и довољно у медицинском научно истраживачком раду за доношење релевантних закључака.

3.5 ЕТИЧКИ АСПЕКТИ ИСТРАЖИВАЊА

Испитивање је спроведено у складу са принципима добре клиничке праксе и у складу са Хелсиншком декларацијом из 1964. године (ревизија декларације на 50. скупштини СЗО - 2000. године).

Све дијагностичке процедуре којима су били подвргнути пацијенти су рутинске и неопходне претраге које се спроводе у циљу постављања дијагнозе и циљаног терапијског приступа, те овако дизајнирано истраживање нема ограничења етичке природе.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4 РЕЗУЛТАТИ

Резултати су приказани у две целине. У првој целини је приказана анализа карактеристика свих анализираних болесника са инфарктима у васкуларизационој области артерије церебри медије. У другој целини приказана је анализа карактеристика болесника са инфарктима мозга у групама посматрања.

4.1 АНАЛИЗА КАРАКТЕРСТИКА СВИХ БОЛЕСНИКА СА ИНФАРКТИМА У ВАСКУЛАРИЗАЦИОНОЈ ОБЛАСТИ АРТЕРИЈЕ ЦЕРЕБРИ МЕДИЈЕ

Испитивану групу чинило је 80 (100%) болесника.

У групи је било 33 (41.2%) пацијената женског и 47 (58.8%) мушког пола (Табела 1.)

Табела 1. Полна структура испитаника

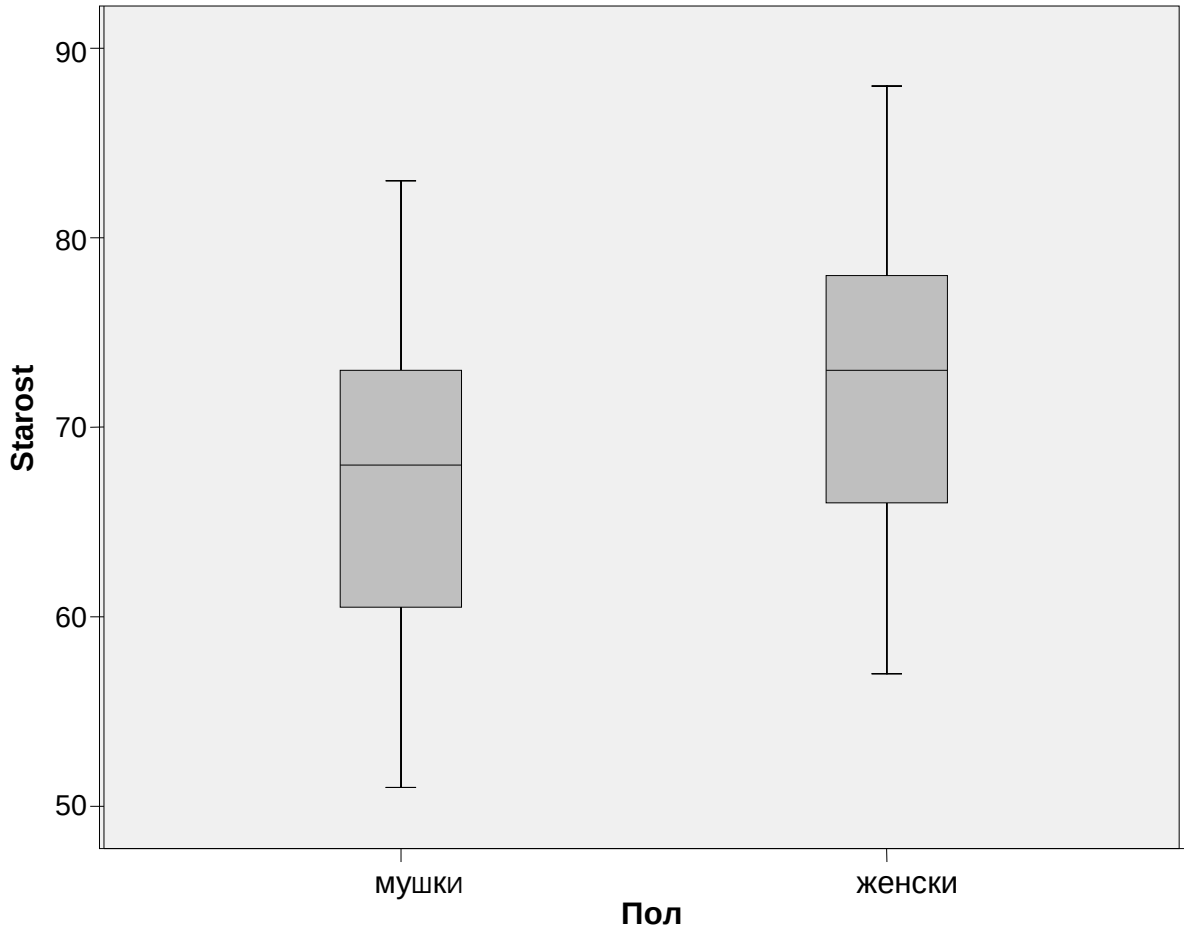
Пол	**N**	**%**
Муски	47	58.8
Женски	33	41.3
Укупно	80	100.0

Старост испитаника била је између 51 и 88 година а просечна старост износила је 69,1 годину. Жене су у просеку биле старије (72±8,32) године него мушкарци (66±8,11) године (Табела 2. Графикон 1.).

Табела 2. Старост испитаника у односу на пол

		Старост					
	Пол	N	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Maks
	Мушки	47	66.87	8.11	68.00	51.00	83.00
	Женски	33	72.27	8.32	73.00	57.00	88.00
	Укупно	80	69.10	8.57	69.50	51.00	88.00

Studentovim t-тестом добијена је високо статистички значајна разлика у старости испитаника у односу на пол (t = 2,902; p = 0,005)



Графикон 1. Старост испитаника у односу на пол

Анализом табеле 3 види се да су инфаркти у субкортикалном или кортикалном делу васкуларизационе области артерије церебри медије у левој хемисфери виђени код 46 (57,7%), док је у десној хемисфери било нешто мање 34 (42,5%)

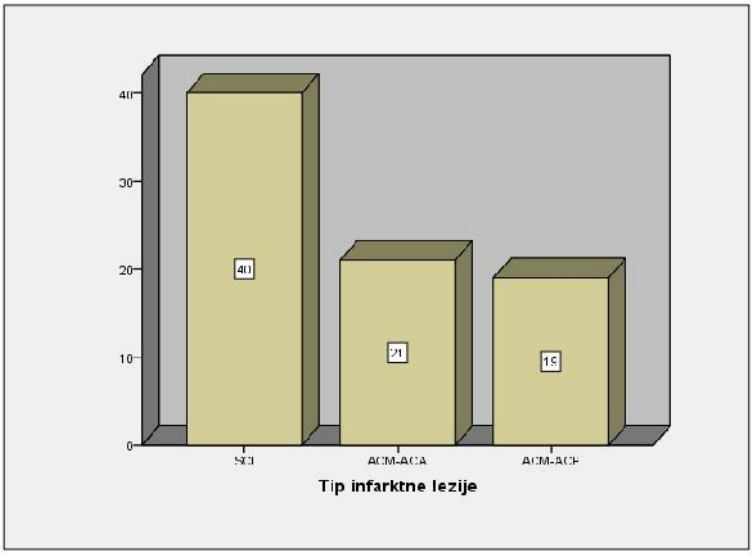
Табела 3. Испитаници према страни инфарктне лезије

Страна инфаркта		**N**	**%**
	Лево	46	57,5
	Десно	34	42,5
	Укупно	80	100,0

Инфаркт мозга у субкортикалном делу васкуларизационе области артерије церебри медије имало је 40 (50%), док је од укупно 40 (50%) испитаника са инфарктном лезијом кортикалне локализације у предњем делу граничне области (АЦМ-АЦА) имало 21 (26,2%), и задњем делу кортикалне граничне области (АЦМ-АЦП) 19 (23,8%) болесника (Табела 4. и Графикон 2.).

Табела 4. Испитаници у односу на локализацију инфарктне лезије

Тип инфаркта		**N**	**%**
	СИМ	40	50,0
	АЦМ-АЦА	21	26,2
	АЦМ-АЦП	19	23,8
	Укупно	80	100,0

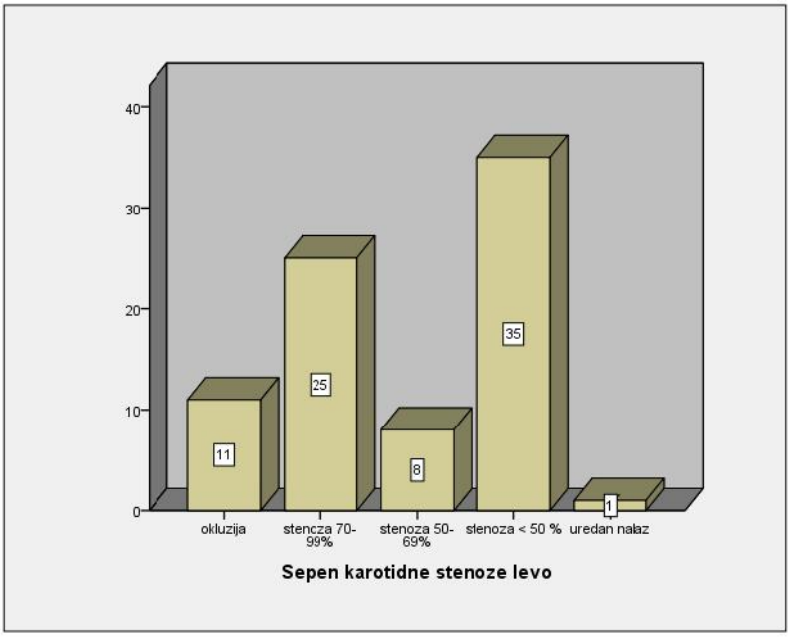


Графикон 2. Испитаници у односу на локализацију инфарктне лезије

Ултразвучним прегледом каротидне артерије са леве стране види се високи степен стено-оклузивне атеросклеротске болести. Оклузија артерије каротис интерне је била присутна код 11 (13,8%), болесника, стеноза од (70 - 99%) код 25 (31,3%), стеноза од (50 – 69%) код 8 (10%), стеноза мања од 50% уочена је код 35 (43,8%), док је уредан налаз имао 1 (1,3%) болесник (Табела 5. и Графикон 3.).

Табела 5. Степен каротидне стенозе лево

Каротидна стеноза лево		**N**	**%**
	Оклузија	11	13,8
	стеноза 70-99%	25	31,3
	стеноза 50-69%	8	10,0
	стеноза < 50 %	35	43,8
	уредан налаз	1	1,3
	Укупно	80	100,0

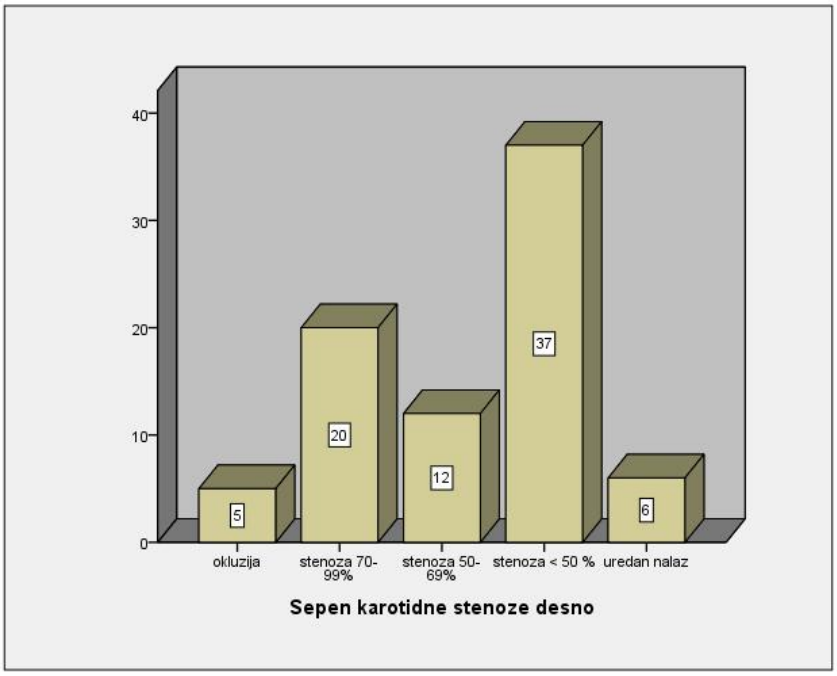


Графикон 3. Степен каротидне стенозе лево

Ултразвучним прегледом каротидне артерије са десне стране уочено је да оклузија артерије каротис интерне је била присутна код 5 (6.3 %), болесника, стеноза од (70 - 99%) 20 (25%), стеноза од (50 - 69%) код 12 (15%), стеноза мања од 50% виђена је код 37 (45,8%), док је уредан налаз имало 6 (7,5%) болесника (Табела 6. и Графикон 4.).

Табела 6. Степен каротидне стенозе десно

Каротидна стенозе десно		**N**	**%**
	Оклузија	5	6,7
	Стеноза 70-99%	20	25,0
	Стеноза 50-69%	12	15,0
	Стеноза < 50 %	37	45,8
	Уредан налаз	6	7,5
	Укупно	80	100,0



Грфикон 4. Степен каротидне стенозе десно

У табели 7, приказана је дистрибуција болесника по локализацији инфарктне лезије у односу на страну инфаркта. У левој хемисфери било је 46 (100%), близу половине 21 (45,7%) су инфаркти локализовани у субкортикалном делу, 13 (28,3%) су инфаркти предње и 12 (26,1%), задње кортикалне граничне области.

У десној хемисфери било је 34 (100%). Инфаркт субкортикалне локлализације био је присутан код 19 (55,9%), упола мање инфаркт предње 8 (23,5%) и задње 7 (20,6%) кортикалне граничне области.

Табела 7. Дистрибуција болесника по типу инфарктне лезије у односу на страну инфаркта

			Тип инфарктне лезије			Укупно
			СИМ	КИМ предњи	КИМ задњи	
Страна инфаркта	Лево	N	21	13	12	46
		%	45.7%	28.3%	26.1%	100.0%
	Десно	N	19	8	7	34
		%	55.9%	23.5%	20.6%	100.0%
Свега		N	40	21	19	80
		%	50.0%	26.3%	23.8%	100.0%

Анализом табеле 7. најзаступљенији је субкортикални инфаркт, а скоро подједнако су заступљени инфаркти кортикални предње и задње граничне области артерије церебри медије.

Ні-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика у заступљености појединих инфаркта у односу на страну (χ^2=0,825; p=0,662).

Табела 8. Анализа степена каротидне стенозе између леве и десне стране

			Сепен каротидне стенозе десно					Укупно
			1	2	3	4	5	
Сепен каротидне стенозе лево	1	N	0	7	1	3	0	11
		%	.0%	63.6%	9.1%	27.3%	.0%	100.0%
	2	N	3	8	6	8	0	25
		%	12.0%	32.0%	24.0%	32.0%	.0%	100.0%
	3	N	0	2	2	4	0	8
		%	.0%	25.0%	25.0%	50.0%	.0%	100.0%
	4	N	2	3	3	21	6	35
		%	5.7%	8.6%	8.6%	60.0%	17.1%	100.0%
	5	N	0	0	0	1	0	1
		%	.0%	.0%	.0%	100.0%	.0%	100.0%
Свега		N	5	20	12	37	6	80
		%	6.3%	25.0%	15.0%	46.3%	7.5%	100.0%

Spirmanovim коефицијентом корелације добијена је високо статистички значајна повезаност степена каротидне стенозе између леве и десне стране. (Ro = 0,460; p < 0,001), (Табела 8.).

4.2 АНАЛИЗА КАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕСНИКА СА ИНФАРКТИМА МОЗГА У ГРУПАМА ПОСМАТРАЊА

Болесници су подељени у две групе.

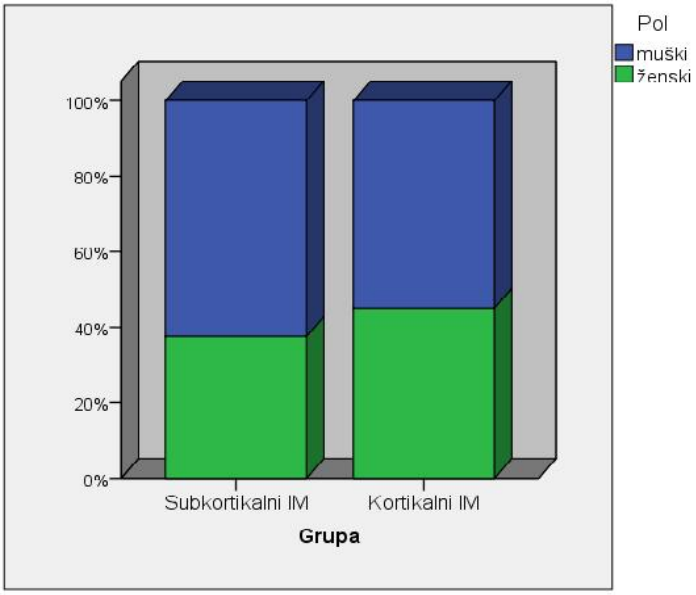
Прва група су четрдесет испитаника са инфарктом у субкортикалном делу артерије церебри медије и друга група четрдесет испитаника са инфарктом у кортикалној граничној области истог артеријског система.

Група са инфарктом мозга у субкортикалном делу артерије церебри медије, имала 25 (62.5%) пацијената мушког и 15 (37.5%) женског пола, док група болесника са инфарктом мозга у кортикалној граничној области средње мождане артерије, имала 22 (55%) пацијента мушког и 18 (45%) женског пола (Табела 9. Графикон 5.).

Табела 9. Дистрибуција болесника по полу у односу на врсту инфаркта

		Пол		**Укупно**
		Мушки	**Женски**	
СИМ	**N**	25	15	40
	%	62,5%	37,5%	100,0%
КИМ	**N**	22	18	40
	%	55,0%	45,0%	100,0%
	N	47	33	80
	%	58.8%	41.2%	100,0%

Ні- квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика у дистрибуцији болесника по полу између испитаних група ($\chi^2 = 0,464$; $p = 0,496$).



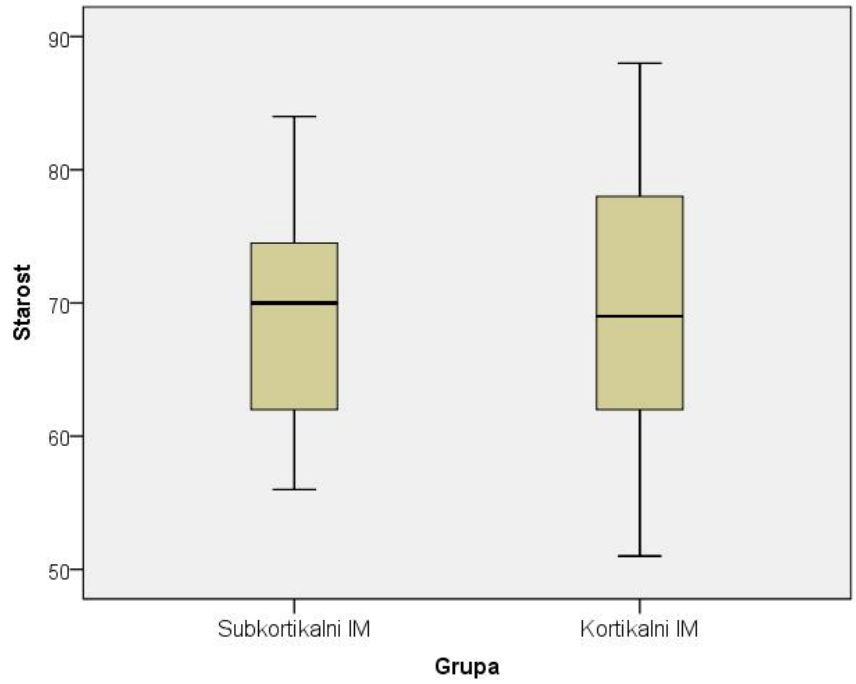
Графикон 5. Анализа болесника по полу у односу на врсту инфаркта

Просечна старост болесника са субкортикалним инфарктом мозга била је 68,78±7,61 година, а болесника са кортикалним инфарктом мозга у граничној области артерије церебри медије 69,43±9,52 године (Табела 10. и Графикон 6.).

Табела 10. Просечна старост болесника у односу на врсту инфаркта

Група	**N**	$\bar{x}$	**SD**
СИМ	40	68,78	7,61
КИМ	40	69,43	9,52

Studentovim t-тестом није добијена статистички значајна разлика у старости пацијената између испитаних група (t = 0,337; p = 0,737).



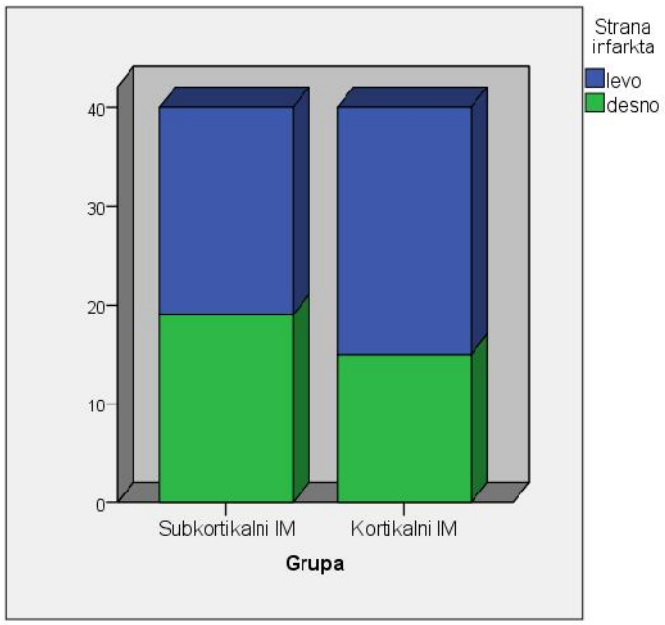
Графикон 6. Просечна старост болесника у односу на врсту инфаркта

На основу извештаја из табеле 11 и графикона 7 се види да је од 80 (100%) болесника инфаркт мозга са леве стране имало нешто више од половине 46 (57,5%), од тога у субкортикалном 21 (52,5%) и кортикалном 25 (62,5%). У великомождaној хемисфери са десне стране без обзира на локализацију инфаркта од 80 (100%) болесника, инфаркт је имало 34 (42,5%) болесника, од тога инфаркт у субкортикалном делу 19 (47,5%) и инфаркт кортикалне граничне области 15 (37,5%) болесника (Табела 3. и Графикон 3.).

Табела 11. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по страни на којој је инфаркт

			Страна инфаркта		**Укупно**
			Лево	**десно**	
Група	**СИМ**	**N**	21	19	40
		%	52,5%	47,5%	100,0%
	КИМ	**N**	25	15	40
		%	62,5%	37,5%	100,0%
Свега		**N**	46	34	80
		%	57,5%	42,5%	100,0%

Ні-квадрат тестом није добијена статистички значајна разлика између испитиваних група ($\chi^2 = 0,464$; $p = 0,496$).



Графикон 7. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по страни на којој је био инфаркт

Ултразвучним прегледом каротидне артерије са леве стране у групи са субкортикалним инфарктом мозга уочено је да оклузија артерије каротис интерне била присутна код 2 (5%) болесника, стеноза од (70 - 99%) код 7 (17,5%), стеноза од (50 - 69%) код 6 (15%), стеноза мања од 50% виђена је код 24 (60%), док је уредан налаз имао само 1 (2,5%) болесник.

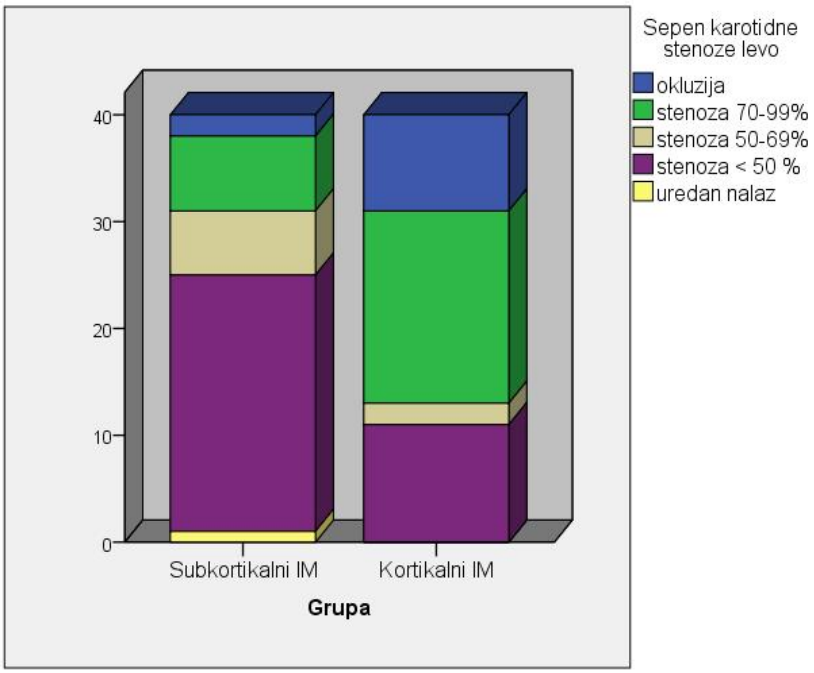
У групи са кортикалним инфарктом мозга уочен је високи степен оклузивне патологије унутрашње каротидне артерије. Од укупно 40 (100%) болесника који су имали инфаркт у кортикалној граничној области артерије церебри медије оклузија унутрашње каротидне артерије је била присутна код 9 (22,5%) болесника, стеноза од (70 - 99%) код 18 (45%), стеноза од (50 - 69%) код 2 (5%), стеноза мања од 50% виђена је код 11 (27,5%) болесника, и није било налаза који се могао дефинисати као уредан (Табела 12. и Графикон 8.) .

Табела 12. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену каротидне стенозе лево у односу на врсту инфаркта

			Група		Укупно
			СИМ	**КИМ**	
Степен каротидн стенозе лево	**оклузија**	**N**	2	9	11
		%	5,0%	22,5%	13,8%
	стеноза 70-99%	**N**	7	18	25
		%	17,5%	45,0%	31,2%
	стеноза 50-69%	**N**	6	2	8
		%	15,0%	5,0%	10,0%
	Стеноза < 50 %	**N**	24	11	35
		%	60,0%	27,5%	43,8%
	уредан налаз	**N**	1	0	1
		%	2,5%	0,0%	1,2%
Свега		**N**	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Анализом табеле 12 и графикона 8 у групи болесника са субкортикалним инфарктом 24 (60%) је већа учесталост болесника са стенозом мањом од 50%, него у групи болесника са кортикалним инфарктом 11 (27,5%) док је учесталост пацијената са значајном стенозом већа у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 18(45%), него у групи са субкортикалним инфарктом мозга 7 (18%).

Mann-Withey U тестом добијена је високо статистички значајна разлика између испитиваних група ($U = 429$; $Z = 3,801$; $p < 0,001$).



Графикон 8. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену каротидне стенозе лево у односу на врсту инфаркта

Ултразвучним прегледом каротидне артерије са десне стране у групи са субкортикалним инфарктом мозга уочено је да оклузија артерије каротис интерне је била присутна код 1 (2,5%) болесника, стеноза од (70 - 99%) код 8 (20%), стеноза од (50 - 69%) код 6 (12,5%), стеноза мања од 50% виђена је код 20 (50%), док је уредан налаз имало 6 (15%) болесника.

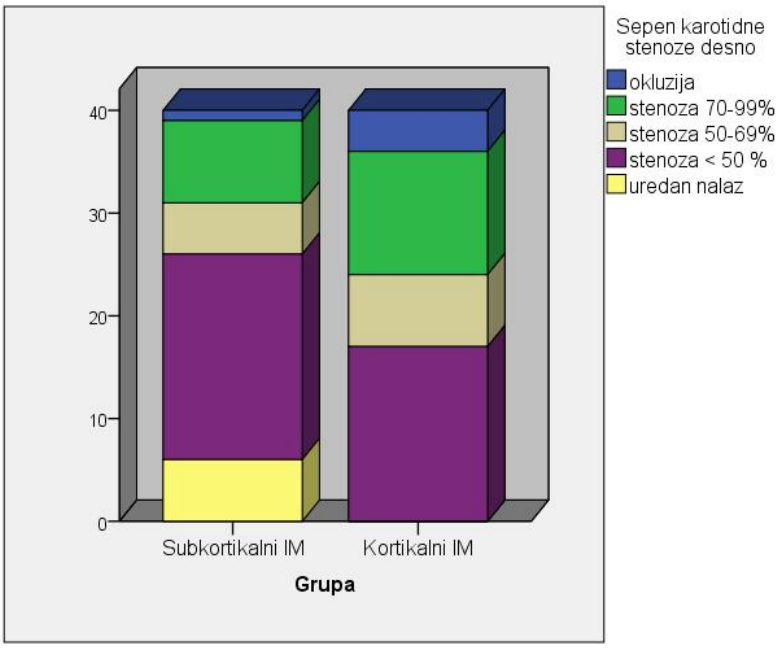
У групи са кортикалним инфарктом мозга такође је уочен већи степен оклузије и високостепене стенозе унутрашње каротидне артерије у односу на групу болесника са субкортикалним инфарктом. Од 40 (100%) болесника који су имали инфаркт у кортикалној граничној области артерије церебри медије оклузија унутрашње каротидне артерије је била присутна код 4 (10%) болесника, стеноза од (70 - 99%) код 12 (30%), стеноза од (50 - 69%) код 7 (15%), стеноза мања од 50% виђена је код 17 (46,2%) болесника. Такође у овој групи није било налаза који се могао дефинисати као уредан (Табела 13. и Графикон 9.) .

Табела 13. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену каротидне стенозе десно у односу на врсту инфаркта

			СИМ	**КИМ**	**Укупно**
Сепен каротидне стенозе десно	**оклузија**	**N**	1	4	5
		%	2,5%	10,0%	6,2%
	стеноза 70-99%	**N**	8	12	20
		%	20,0%	30,0%	25,0%
	стеноза 50-69%	**N**	5	7	12
		%	12,5%	17,5%	15,0%
	стеноза < 50 %	**N**	20	17	37
		%	50,0%	42,5%	46,2%
	уредан налаз	**N**	6	0	6
		%	15,0%	0,0%	7,5%
Свега		**N**	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Анализом табеле 13 и графикона 9 дошли смо до следећих података: у групи болесника са субкортикалним инфарктом 20(50%) већа је учесталост болесника са стенозом мањом од 50%, него у групи болесника са кортикалним инфарктом 17 (42,5%), док је учесталост пацијената са значајном стенозом већа у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 12 (30%) него у групи са субкортикалним инфарктом мозга 8(20%).

Man-Withey U testom дошли смо до резултата да је разлика између група статистички значајна (U = 550,5; Z = 2,557; p = 0,011).



Графикон 9. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену каротидне стенозе десно у односу на врсту инфаркта

У погледу морфологије плака у Табели 14. и Графикону 10, дате су ултрасонографске карктеристике плака са леве стране у односу на врсту инфаркта.

У групи болесника са инфарктом субкортикалне локализације хипоехогени плак, униформно ниског степана ехогености, виђен је код 4 (10,%), мешовити, предоминантно хипоехогени плак 6 (15%), мешовити, предоминантно хиперехогени плак 11 (27,5%), калцификовани плак 14 (35%) и дужи калцификовани плак имало је 2 (5%) болесника.

У групи болесника са инфарктом кортикално локализације хипоехогени плак, униформно ниског степана ехогености, виђен је код 2 (5,%), мешовити, предоминантно хипоехогени плак 5 (12,5%), мешовити, предоминантно хиперехогени плак 9 (22,5%), калцификовани плак 13 (32,5%) и дужи калцификовани плак имало је 2 (5%) болесника.

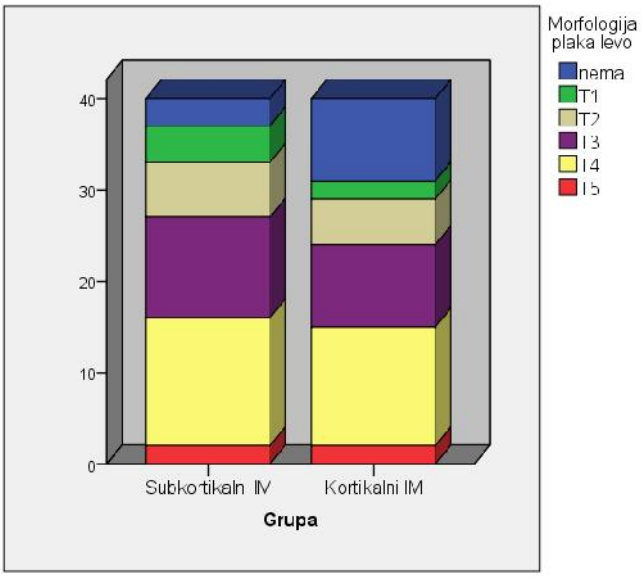
Без обзира на врсту инфаркта код 12 (15%) болесника морфолошке каратеристике плака нису се могле издиференцирати.

Анализом најзаступљенији је мешовити, предоминантно хиперехогени (Т3) и калцификовани (Т4) плак.

Табела 14. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену морфологије плака лево у односу на врсту инфаркта

			Група		Укупно
			СИМ	КИМ	
Морфологија плака лево	нема	N	3	9	12
		%	7,5%	22,5%	15,0%
	T1	N	4	2	6
		%	10,0%	5,0%	7,5%
	T2	N	6	5	11
		%	15,0%	12,5%	13,8%
	T3	N	11	9	20
		%	27,5%	22,5%	25,0%
	T4	N	14	13	27
		%	35,0%	32,5%	33,8%
	T5	N	2	2	4
		%	5,0%	5,0%	5,0%
Свега		N	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Hi kvadrat testom не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији морфологије плака лево између испитиваних група ($\chi^2 = 3,995$; $p = 0,550$).



Графикон 10. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену морфологије плака лево у односу на врсту инфаркта.

У погледу композиције плака у Табели 15 и Графикону 11., дате су ултрасонографске карактеристике плака са десне стране у односу на врсту инфаркта. Резултати међу групама су слични резултатима са леве стране. Такође, без обзира на локализацију инфаркта најзаступљенији су мешовити, предоминантно хиперехогени (Т3) и калцификовани (Т4) плак.

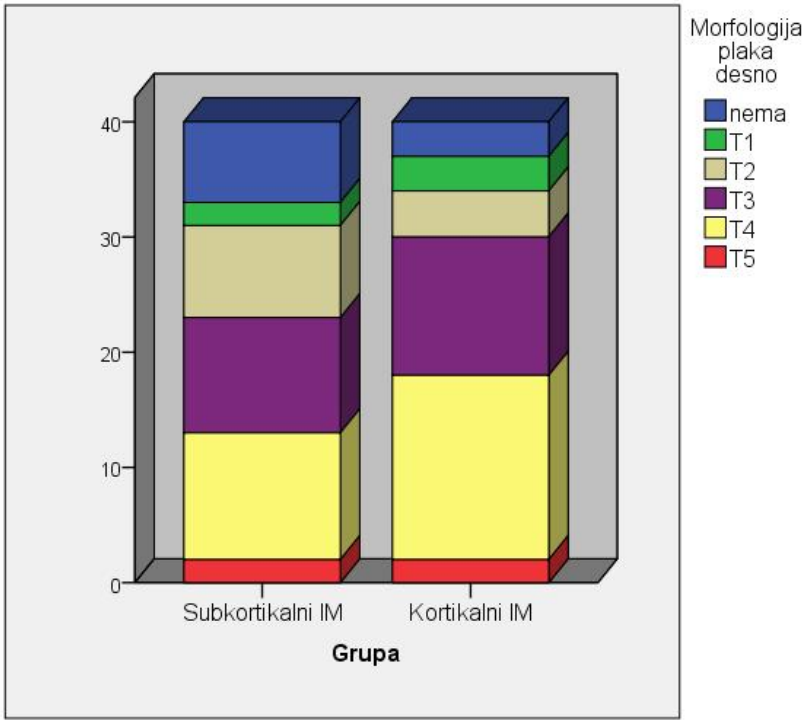
У групи болесника са инфарктом субкортикалне локализације хипоехогени плак, униформно ниског степана ехогености, виђен је код 2 (5%), мешовити, предоминантно хипоехогени плак 8 (20%), мешовити, предоминантно хиперехогени плак 10 (25%), калцификовани плак 11 (27,5%) и дужи калцификовани плак имало је 2 (5%) болесника.

У групи болесника са кортикалним инфарктом граничне локализације хипоехогени плак, униформно ниског степана ехогености, виђен је код 3 (7,5%), мешовити, предоминантно хипоехогени плак 4 (10%), мешовити, предоминантно хиперехогени плак 12 (30%), калцификовани плак 16 (40,5%) и дужи калцификовани плак имало је 2 (5%) болесника. Код 10 (12,5%) болесника без обзира на врсту инфаркта морфолошке каратеристике плака нису се могле издиференцирати.

Табела 15. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену морфологије плака десно у односу на врсту инфаркта.

			Група		Укупно
			СИМ	КИМ	
Морфологија плака десно	нема	N	7	3	10
		%	17,5%	7,5%	12,5%
	Т1	N	2	3	5
		%	5,0%	7,5%	6,2%
	Т2	N	8	4	12
		%	20,0%	10,0%	15,0%
	Т3	N	10	12	22
		%	25,0%	30,0%	27,5%
	Т4	N	11	16	27
		%	27,5%	40,0%	33,8%
	Т5	N	2	2	4
		%	5,0%	5,0%	5,0%
Свега		N	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији морфологије плака десно између испитиваних група (χ^2 = 4,421; p = 0,515).



Графикон 11. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по степену морфологије плака десно у односу на врсту инфаркта

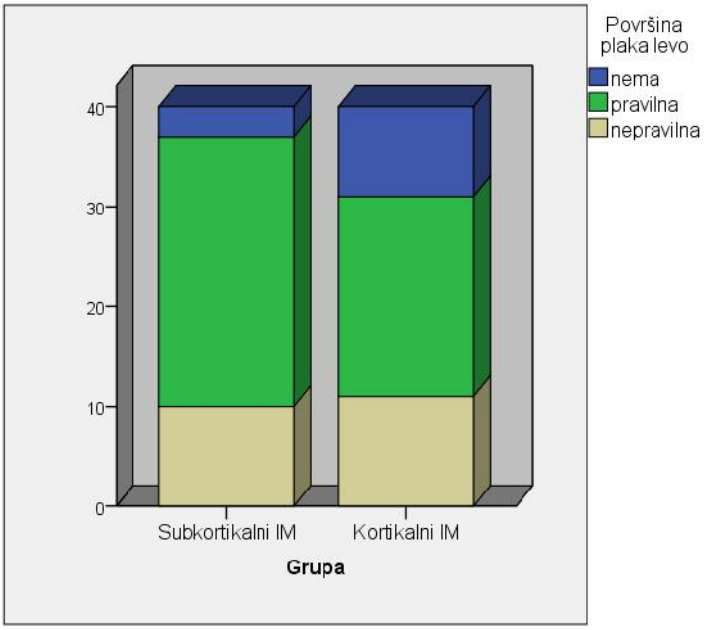
Ултрасонографским прегледом правилну површину плака са леве стране имало је 47 (58,8 %) болесника, док је неправилна површина плака регистрована код 21 (26,2 %) од укупно 80 (100%) болесника. У групи са субкортикалним инфарктом правилну површину плака је имало 27 (67,5%), док је неправилна површина регистрована код 10 (25%) болесника.

У групи са кортикалним граничним инфарктом правилну површину плака имало је 20 (50%), док је неправилна површина регистрована код 11 (27,5%) болесника (Табела 16. и Графикон 12.).

Табела 16. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга према површини плака лево у односу на врсту инфаркта.

			Група		Укупно
			СИМ	КИМ	
Површина плака лево	Нема	N	3	9	12
		%	7,5%	22,5%	15,0%
	Правилна површина	N	27	20	47
		%	67,5%	50,0%	46,2%
	Неправилна површина	N	10	11	21
		%	25,0%	27,5%	26,2%
Свега		N	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији површине плака лево између испитиваних група (χ^2 = 4,090; p = 0,129).



Графикон 12. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга према површини плака лево у односу на врсту инфаркта

Ултрасонографским прегледом правилну површину плака са десне стране имало је 37 (46,2 %) болесника, док је неправилна површина регистрована код 33 (41,3 %) од укупно 80 (100%) болесника.

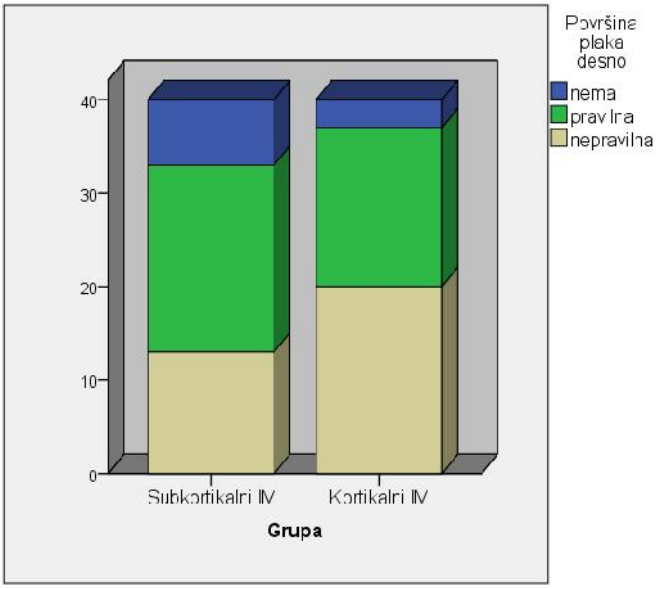
У групи са субкортикалним инфарктом правилну површину плака је имало више од половине 20 (50%), док је неправилна површина регистрована код 13 (32,5%).

У групи са кортикалним граничним инфарктом правилну површину плака имало је 17 (42,5%), док је неправилна површина регистрована код 20 (50%) болесника(Табела 17. и Графикон 13.).

Табела 17 Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по површини плака десно у односу на врсту инфаркта

			Група		Укупно
			СИМ	КИМ	
Површина плака десно	Нема	Н	7	3	10
		%	17,5%	7,5%	12,5%
	Правилна површина	Н	20	17	37
		%	50,0%	42,5%	46,2%
	Неправилна површина	Н	13	20	33
		%	32,5%	50,0%	41,2%
Свега		Н	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији површине плака десно између испитиваних група ($\chi^2 = 3,228$; $p = 0,189$).



Графикон 13. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по површини плака десно у односу на врсту инфаркта

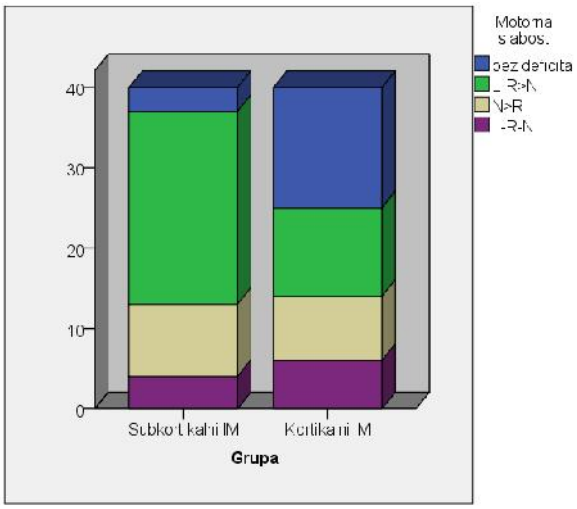
Моторна слабост без обзира на страну лезије се јасно разликовала према месту инфаркта. У групи болесника са субкортикалним инфарктом моторну слабост по фациобрахијалном типу (Л-Р>Н) је имало 24 (60%) болесника, круралну слабост (Н>Л-Р) имало је 9 (22,5%), док је подједнака слабост (Л-Р-Н) била присутна код 4 (12,5%) болесника. Без моторног дефицита у овој групи било је 3 (7,5%) болесника.

У групи болесника са кортикалним граничним инфарктом имали смо већу учесталост болесника без моторног дефицита. Од укупно 40 (100%) без моторне слабости било је 15 (37,5%) болесника. Слабост по фациобрахијалном типу имало је 11 (27,5%), круралну слабост 8 (20%), и подједнаку слабост имало је 6 (15%) болесника (Табела 18. и Графикон 14.).

Табела 18. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по моторној слабости у односу на врсту инфаркта

			Група		Укупно
			СИМ	КИМ	
Моторна слабост	Без дефицита	N	3	15	18
		%	7,5%	37,5%	22,5%
	Л-Р>Н	N	24	11	35
		%	60,0%	27,5%	43,8%
	Н>Л-Р	N	9	8	17
		%	22,5%	20,0%	21,2%
	Л-Р-Н	N	4	6	10
		%	10,0%	15,0%	12,5%
Свега		N	40	40	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Статистичком обрадом постоји високо статистички значајна разлика у моторној слабости болесника са инфарктом мозга између испитиваних група (χ^2 = 13,287; p = 0,004). Већа учесталост болесника без дефицита је у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 15 (37,5%) док је у групи са субкортикалним инфарктом мозга већа учесталост 24 (60%) болесника са моторним дефицитом по фациобрахијалном типу.



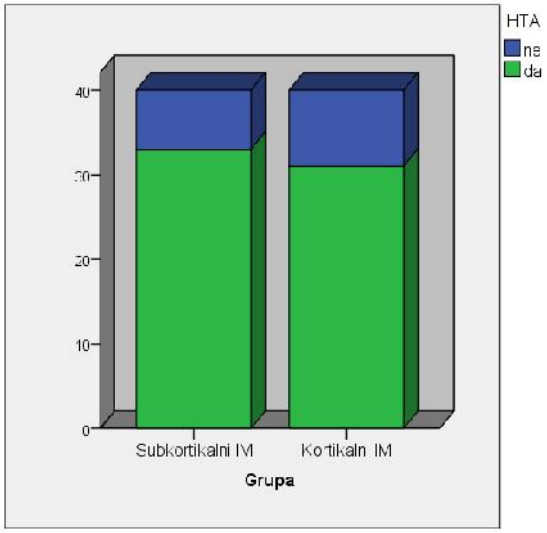
Графикон 14. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по моторној слабости у односу на врсту инфаркта

Артеријска хипертензија је била веома заступљена без обзира на локализацију инфаркта мозга. Од укупно 80 (100%) болесника, хипертензију је имало 64 (80%). У групи болесника са са субкортикалним инфарктом мозга хипертензија је била заступљена 33 (82,5%) болесника, док је група болесника са кортикалним инфарктом мозга имала нешто мање 31 (77,5%) болесника са артеријском хипертензијом (Табела 19 и Графикон 15).

Табела 19. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености артеријске хипертензије у односу на врсту инфаркта

			HTA		**Укупно**
			Не	**Да**	
Група	**СИМ**	**N**	7	33	40
		%	17.5%	82.5%	100.0%
	КИМ	**N**	9	31	40
		%	22.5%	77.5%	100.0%
Свега		**N**	16	64	80
		%	20.0%	80.0%	100.0%

Обрадом података између испитиваних група нема статистички значајне разлике (χ^2 = 0,313; p= 0,576).

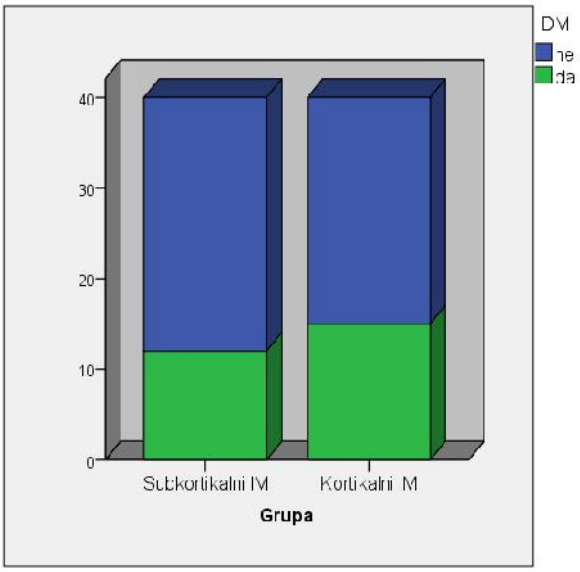


Графикон 15. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености артеријске хипртензије у односу на врсту инфаркта

Диабетес мелитус (DM) као фактор ризика за исхемијску болест мозга и фактор ризика за каторидну атеросклерозу имало је 27 (33,8%) болесника. У групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга диабетес мелитус имало је 15 (37,5%) болесника, док у групи са кортикалним инфарктом мозга 12 (30%) болесника (Табела 20 и Графикона 16).

Табела 20. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ДМ у односу на врсту инфаркта

			DM		Укупно
			Не	Да	
Група	СИМ	N	25	15	40
		%	70.0%	30.0%	100.0%
	КИМ	N	28	12	40
		%	62.5%	37.5%	100.0%
Свега		N	53	27	80
		%	66.2%	33.8%	100.0%



Графикон 16. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености DM у односу на врсту инфаркта

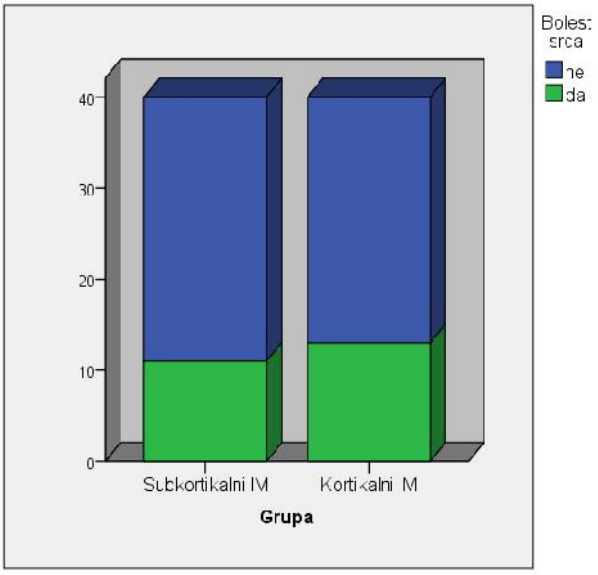
У погледу заступљености болести срца између испитаних група није било значајне статистичке разлике. У групи болесника са субкортикалним инфарктом било је 11 (27,5%)

болесника, док је у групи са кортикалним инфарктом било 13 (32,5%) болесника (Табела 21. и Графикона 17.).

Табела 21. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености болести срца у односу на врсту инфаркта

			Болест срца		Укупно
			Не	Да	
Група	СИМ	N	29	11	40
		%	72.5%	27.5%	100.0%
	КИМ	N	27	13	40
		%	67.5%	32.5%	100.0%
Свега		N	56	24	80
		%	70.0%	30.0%	100.0%

Hi-kvadrat testom није добијена статистички значајна разлика у заступљености болести срца између испитаних група ($\chi^2 = 0,238$; $p = 0,626$).



Графикон 17. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености болести срца у односу на врсту инфаркта

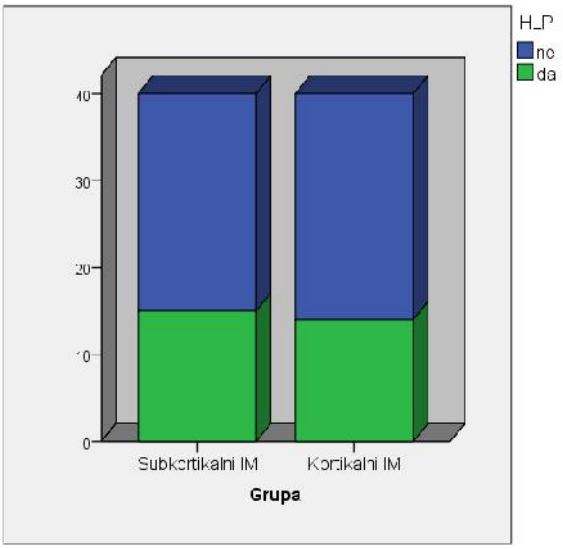
Хиперлипопротеинемија (HLP) је регистрована код 29 (36,2%) болесника од укупно 80 (100%).У групи са субкортикалним инфарктом мозга хиперлипопротеинемија је била

заступљена код 15 (37,5%) болесника, док је у групи са кортикалним инфарктом хиперлипопротеинемију имало 14 (35,0%) болесника (Табела 22. и Графикон 18.).

Табела 22. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености HLP у односу на врсту инфаркта

			HLP		Укупно
			Не	Да	
Група	СИМ	N	25	15	40
		%	62.5%	37.5%	100.0%
	КИМ	N	26	14	40
		%	65.0%	35.0%	100.0%
Свега		N	51	29	80
		%	63.8%	36.2%	100.0%

Између испитиваних група није било статистички значајне разлике (χ^2 = 0,054; p = 0,816).



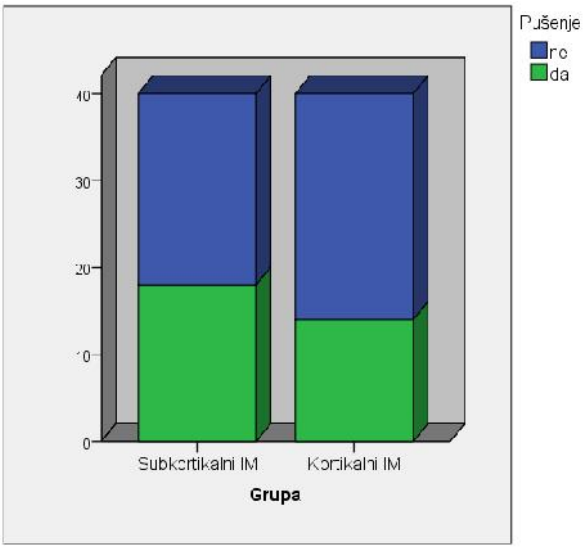
Графикон 18. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ХЛП у односу на врсту инфаркта

Навику пушења цигарета имало је 32 (40%) болесника са инфарктом мозга. У табели 23 и графикону 19 се види да је нешто већи проценат нађен у групи са субкортикалним 18 (45%) него у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 14 (35%).

Табела 23. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености навике пушења цигарета у односу на врсту инфаркта

			Пушење		Укупно
			Не	Да	
Група	СИМ	N	22	18	40
		%	55.0%	45.0%	100.0%
	КИМ	N	26	14	40
		%	65.0%	35.0%	100.0%
Свега		N	48	32	80
		%	60.0%	40.0%	100.0%

Hi kvadrat testom није добијена статистички значајна разлика у заступљености навике пушења цигарета између испитаних група (χ^2 = 0,833; p = 0,361).

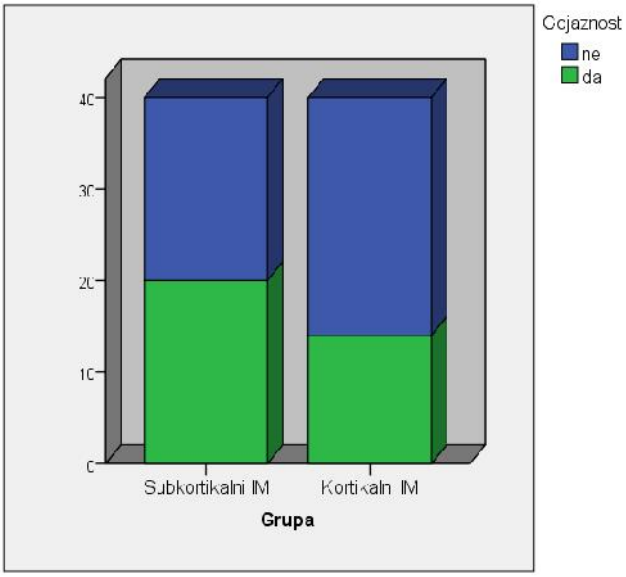


Графикон 19. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености навике пушења цигарета у односу на врсту инфаркта

У табели 24 и графикону 20 гојазност је била чешће заступљена у групи болесника са субкортикалним 20 (50%), него у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 14 (35%) али није добијена статистички значајна разлика између испитиваних група (χ^2 = 1,841; p = 0,175).

Табела 24. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености гојазности у односу на врсту инфаркта

			Гојазност		Укупно
			Не	Да	
Група	СИМ	N	20	20	40
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	КИМ	N	26	14	40
		%	65.0%	35.0%	100.0%
Свега		N	46	34	80
		%	57.5%	42.5%	100.0%



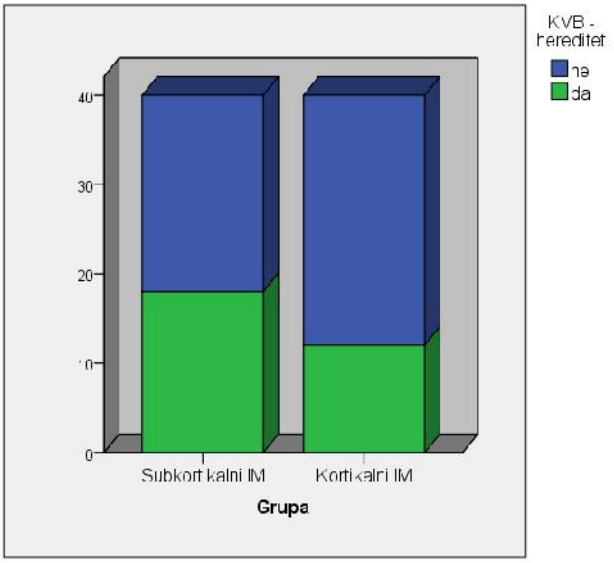
Графикон 20. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености гојазности у односу на врсту инфаркта

Анализом табеле 25 и графикона 21.,видимо да је позитивна породична предиспозиција била присутан код половине болесника са инфарктом мозга 41 (51,2%). Више је болесника са породичном предиспозицијом било у групи са субкортикалним инфарктом мозга 24 (60%) него у групи болесника са кортикалним инфарктом 17 (42,5%).

Табела 25. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ЦВ хередитета у односу на врсту инфаркта

			ЦВ- хередитет		Укупно
			не	да	
Група	СИМ	N	16	24	40
		%	40.0%	60.0%	100.0%
	КИМ	N	23	17	40
		%	57.5%	42.5%	100.0%
Свега		N	39	41	80
		%	48.8%	51.2%	100.0%

Hi-kvadrat testom није добијена статистички значајна разлика (χ^2 = 2,452; p = 0,117).



Графикон 21. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ЦВ хередитета у односу на врсту инфаркта

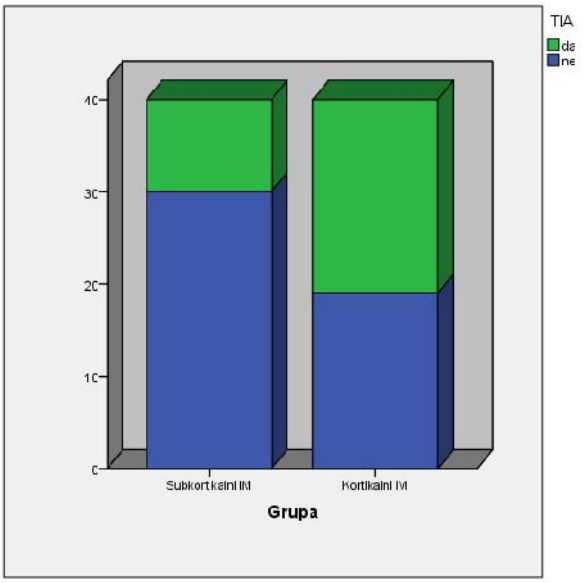
Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ТИА у каротидном синстему односу на врсту инфаркта је представљена на табели 26 и графикону 22.

Транзиторан исхемијски атак је чешће био заступљен у групи са кортикалним 21 (52,5%), него у групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга 10 (25%).

Табела 26. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ТИА у односу на врсту инфаркта

			ТИА		Укупно
			Не	Да	
Група	СИМ	N	30	10	40
		%	75.0%	25.0%	100.0%
	КИМ	N	19	21	40
		%	47.5%	52.5%	100.0%
Укупно		N	49	31	80
		%	61.2%	38.8%	100.0%

Hi kvadrat testom добијена је статистички значајна разлика у заступљености ТИА између испитаних група (χ^2 = 6,373; п = 0,012).



Графикон 22. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по заступљености ТИА у односу на врсту инфаркта.

У табели 27 се види да је просечан број фактора ризика код болесника са инфарктом мозга износио 4,79. Нешто већа просечна вредност била је у групи субкортикалних (χ^2 = 4,92) него у групи кортикалних ИМ (χ^2 = 4,65).

Man-Withey U testom није добијена статистички значајна разлика у броју присутних фактора ризика између испитиваних група (U = 721; Z = 0,775; p = 0,438).

Табела 27. Просечан број фактора ризика регистрованих код болесника са инфарктом мозга у односу на врсту инфаркта

		Број фактора ризика					
		N	$\bar{x}$	**SD**	**Med**	**Min**	**Maks**
Група	**СКИ**	40	4.92	1.40	5.00	2.00	8.00
	КИМ	40	4.65	1.72	5.00	.00	8.00
	Укупно	80	4.79	1.56	5.00	.00	8.00

Из табеле 28 се види да је у групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга чак две трећине 27 (67,5%) без значајних стеноза, док је у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга два до три пута већи број болесника који су имали унилатерално или билатерално значајне стенозе.

Hi kvadrat testom добијена је високо статистички значајна разлика (χ^2 = 14,606; p = 0,001).

Tabela 28. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по броју значајних стеноза у односу на врсту инфаркта

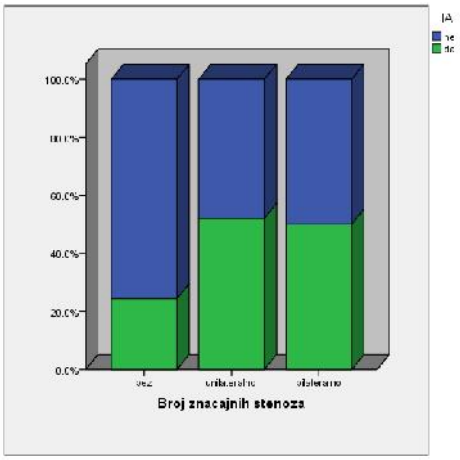
			Број значајних стеноза			Укупно
			без	**унилатерално**	**билатерално**	
Група	**СИМ**	**N**	27	8	5	40
		%	67.5%	20.0%	12.5%	100.0%
	КИМ	**N**	10	17	13	40
		%	25.0%	42.5%	32.5%	100.0%
Свега		**N**	37	25	18	80
		%	46.2%	31.2%	22.5%	100.0%

У групи болесника са инфарктом мозга без значајне стенозе ТИА је регистрован код сваког четвртог болесника док је код болесника који су имали значајну стенозу унилатерално или билатерално ТИА је имало око половине болесника (Табела 29. и Грфаикон 23.).

Табела 29. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по броју заступљености ТИА у односу на број значајних стеноза

			ТИА		Укупно
			Не	**Да**	
Број значајних стеноза	**Без**	**N**	28	9	37
		%	75.7%	24.3%	100.0%
	Унилатерално	**N**	12	13	25
		%	48.0%	52.0%	100.0%
	Билатерално	**N**	9	9	18
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Свега		**N**	49	31	80
		%	61.2%	38.8%	100.0%

Hi-kvadrat testom добијена је статистички значајна разлика у учесталости ТИА у односу на број значајних стеноза (χ^2 = 6,053; p = 0,048).



Графикон 23. Дистрибуција болесника са инфарктом мозга по броју заступљености ТИА у односу на број значајних стеноза

Д И С К У С И Ј А

5 ДИСКУСИЈА

Атеросклероза подразумева заједнички развој два паралелна процеса артеросклерозе, која представља дегенеративно-пролиферативни процес који доводи до дифузног сужавања крвних судова и стварање плакова у ограниченом сегменту крвног суда, са последичним сужењем лумена, што се назива атероматозом (19).

У прилогу значајности присуства ових промена говори податак да асимптоматски каротидни атеросклерозни плакови могу да се открију у трећине старијих особа ултразвучним методом како наводи Micieli и сарадници у свом истраживању (102).

Преваленца и тежина каротидне атеросклерозне болести, у општој популацији, значајно корелирају са старошћу, укупним холестеролом и кардиоваскуларним исхемијским променама. Значајну атеросклерозну болест екстракранијалних каротидних сегмената налазимо у особа са облитерантном болести периферних артерија тако да је у 25-30% индиковано хируршко лечење на шта указује студија Alexandrova и сарадника (103).

5.1 ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

5.1.1 Пол болесника

Пол се сматра независним фактором ризика. Разлике међу половима проистичу из карактеристика од којих су неке наслеђене, а друге културолошке. Студије о учесталости можданог удара код различитих полова указују на већу заступљеност код мушкараца, али мождани удар има већу стопу смртности у женској популацији која износи око 62% свих смртних случајева.

Објашњење може бити да ризик расте са годинама живота, а жене углавном живе дуже од мушкараца и у просеку су старије од мушкараца у тренутку разболевања. У нашем истраживању од укупног броја пацијената (n = 80), мушкараца је било знатно више него жена (58,8% према 41,2%).

У групи са субкортикалним инфарктом је однос (62,5% према 37,5%), док је у групи са кортикалним инфарктом однос (55% према 45%) у корист мушког пола.

Чињеница да је ризик од кардиоваскуларних болести сличан код мушкараца и постменопаузних жена наводи на закључак да је заштитна улога естрогена значајнија од евентуално штетног деловања тестостерона. Ово опажање наводи на могућности да естрогени инхибирају атеросклерозу или клинички значајну артеријску болест непосредним ефектом на артеријски зид.

Хормонске специфичности нису довољне да објасне разлике у дистрибуцији атеросклерозе међу половима због чега се трага за другим узроцима. Истраживање Lakatta и сарадника указује да естроген смањује артеријски метаболизам како протеинског, тако и липидног дела липопротеина, укључујући и LDL (104). Међутим, те студије нису биле замишљене у сврху испитивања маханизма којим естрогени инхибирају артеријски метаболизам липопротеина те остаје отворено питање за нека даља истраживања.

5.1.2 Старост болесника

Мождани удар је болест старије животне доби са инциденцом која са годинама стрости расте и стопом морталитета који се удвостручава на сваких пет година старења. На жалост, граница старости се задњих година помера, па око трећина оболелих од можданог удара је млађа од 65 година.

Просечна старост испитаника са инфарктима у васкуларизационој области артерије церебри медије у нашем истраживању била је 69,1±8,5 година. Жене су у просеку биле старије 72±8,32 године, него мушкарци 67±8,11 године, што је сигнификантно (p=0,005). Fabris и сарадници у анализи односа каротидне атеросклерозе, водећих фактора ризика и старости наводе да везаност евидентне каротидне атеросклерозе за водеће факторе ризика постаје све мање јасна и неубедљивија у старијих особа (105).

Просечна страрост истпитаника са инфарктима мозга у групама посматрања се није значајно разликовала. У групи болесника са инфарктом субкортикалне локализације од укупно (n=40) болесника била је 68,78±7,61 година, и незнатно више 69,43±9,52 година, у групи са инфарктом кортикалне граничне области истог васкуларизационог система.

Анализом резултата испитиваних група није добијана статистички значајна разлика у страости пацијената (p=0,737). Доказани скок у преваленци каротидних лезија у седмој деценији живота налаже потребу брижљиве експлорације каротидних артерија у особа старијих од 60 година, чак и у одсуству фактора ризика за васкуларне болести. Ова чињеница истиче старост као независан фактор ризика за развој каротидне атеросклерозне болести.

5.2 ФАКТОРИ РИЗИКА У НАСТАНКУ ИНФАРКТА МОЗГА И КАРОТИДНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Фактори ризика подразумевају појаве које независно од разлога мењају очекивани апсолутни ризик за настанак болести у одређеној популацији.

Значај фактора ризика одређује се односом инциденце посматране болести у особа са присутним фактором ризика и без њега. Овај однос назива се релативним ризиком и што је његова вредност већа, већи су и изгледи да је одређени фактор ризика у директној вези са узроком болести (106).

Фактори ризика у нашој групи одговарају факторима ризика код можданих удара уопште. Ипак, уочена је висока преваленца каротидне стено-оклузивне болести код инфаркта кортикалних гранични поља у васкуларизационој области артерије церебри медије у односу на целокупну популацију са исхемијском болешћу мозга без анализе других подтипова инфаркта мозга.

Испитивање Uehara и сарадника указује да екстракранијалнијална каротидна стеноза значајније корелира са старошћу и хиперлипидемијом, док су старост и хипертензија били независни фактори ризика за стенозе интракранијалних артерија у првом реду проксималног сегмента артерије церебри медије (107).

5.2.1 Артеријска хипертензија

Данас је познато да артеријска хипертензија (HTA) представља најважнији фактор ризика за све подтипове мождног удара и можданог крварења, те да њено постојање повећава

вероватноћу настанка можданог удара за пет пута што указује мултицентрична Фремингхамска студија (108).

Разултати нашег испитивања указују да је артеријска хипертензија била веома заступљена без обзира на локализацију инфаркта мозга. Од укупно 80 (100%) болесника хипертензију је имало 64 (80%). У групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга хипертензија је била заступљена код 33 (82,5%) болесника. Група болесника са кортикалним инфарктом мозга је имала 31 (77,5%) дакле, незнатно мање болесника са регистрованом артеријском хипертензијом.

Анализом добијених података видимо да је артеријска хипертензија како систолна тако и дијастолна један од најважнијих фактора ризика за развој квантитативно значајне артериосклерозе коју последично прати инфаркт мозга, али у испитиваним групама и поред разлика у заступљености артеријске хипертензије није нађена статистички значајна разлика међу групама (p=0,576).

Познато је да артеријска хипертензија повећава ризик од МУ, уз снажну повезаност односа крвног притиска и можданог удара (109). Са сваким повећањем за 10 mmHg, ризик од можданог удара расте 30% до 45%. Са друге стране, антихипертензивна терапија смањује ризик од можданог удара што је и показано у мета-анализи која је обухватила више од 40 студија и више од 188 000 пацијената; снижење крвног притиска за 10 mmHg смањивало је ризик од МУ за 33% (110). Такође, антихипертензивна терапија смањује ризик од поновног можданог удара за 24% (111). Узимајући у обзир ове чињенице, антихипертензивна терапија се предлаже свим пацијентима који су имали исхемијски мождани удар или ТИА (112).

Више епидемиолошких студија: ARIC студија (113), Framingham Heart студија (114) i MESA (engl. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (115) су пронашле везу између артеријске хипертензије и ризика за развој каротидне атеросклеротске болести.

У SHEP студији (енгл. Systolic Hypertension in the Elderly Program) је пронађено да је систолни крвни притисак једнак или већи од 160 mmHg један од најважнијих независних предиктора каротидне стенозе (116). Такође, у PROGRESS студији (енгл. Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia) је показано да

третман АЦЕ инхибиторима и диуретицима значајно смањује ризик од поновног можданог удара (117).

Врло је интересантно питање које се намеће да ли је антихипертензивна терапија корисна или доводи до додатне исхемије због смањења мождане перфузије код симптоматских болесника са значајном стенозом каротидне артерије. Са друге стране уколико артеријска хипертензија довољно дуго траје може да доведе до промена на малим крвним судовима, доводећи до промена мождане масе која се на магнетној резонанци описује као “хиперинтензитети" беле масе. Ови хиперинтензитети беле масе су од пресудног значаја, јер су повезани са лошијим одговором на третман, последичним когнитивним оштећењима, као и повећаном стопом погоршања и прогресијом у хроничне форме депресије.

5.2.2 Диабетес мелитус

Ризик од исхемијског можданог удара у пацијената са диабетес мелитусом (DM) је повећан 2-5 пута у поређењу са пацијентима који не болују од шећерне болести (118). Слично је објављено и у различитим студијама; резултати IRAS (енгл. Insulin Resistance Atherosclerosis Study) студије (119), су показали знатно брже напредовање интима медијалног задебљања и појавне инфаркта срца и мозга.

Студија EDIC (енгл. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), поред истог налаза као у претходној, пронађено да је напредовање атеросклеротских лезија на каротидним артеријама било спорије у пацијената који су лечени инванзивном инсулинском терапијом него у пацијената лечених конвенционално (120).

У већини европских и у северноамеричким земљама добијени су докази да дијабетес представља фактор ризика за све типове цереброваскуларне болести, али посебно субкортикалне инфаркте када је удружен са хипертензијом (121).

Велики број статистичких студија наших и светских аутора показује већи број дијабетичара међу болесницима са манифестацијама исхемијске болести мозга која се креће од 18 до 43% док је проценат ове болести у општој популацији око 6%.

У нашем истраживању DM као фактор ризика за исхемијску болест мозга и фактор ризика за каторидну атеросклерозу без обзира на локализацију инфаркта мозга имало је 27 (33,8%) болесника. У групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга диабетес мелитус имало је 15 (37,5%) болесника, док у групи са кортикалним инфарктом мозга нешто мање 12 (30%) болесника. Разултати рада се подударају са бројним студијама које подржавају став да DM представља битан фактор ризика за инфаркт мозга.

Интересантно је да у почетним радовима Fishera, само 11% његових испитаника са субкортикалним инфарктима је боловало од шећерне болести, па је сматрао да болест малих крвних судова мозга није повезана са дијабетом.

Насупрот овом мишљењу, већ поменута студија указује на значајну заступљеност дијабета од 34% случајева и да је, заправо, важан фактор ризика за појаву инфаркта посебно субкортикалне локализације.

5.2.3 Хиперлипопротеинемија

Хиперлипопротеинемија (HLP) је најодговорнија за убрзани процес атеросклерозе. HLP настаје услед поремећаја преноса липида због убрзане синетезе или успорене разградње липопротеина, честица које преносе холестерол или триглицериде у плазми.

HLP као важан фактор ризика била је присутна код трећине 29 (36,2%) наших болесника без обзира на врсту инфарктне лезије. У групи са субкортикалним инфарктом мозга била је заступљена код 15 (37,5%) болесника, док је у групи са кортикалним инфарктом хиперлипопротеинемију имало 14 (35,0%) болесника. Између испитиваних група није било статистичке значајности (p=0,816).

Хиперлипидемија је опште позната као главни ризико фактор артериосклерозе, са главним акцентом на хиперхолестеролемију и липопротеине мале густине (LDL), док липопротеини велике густине (HDL) омогућавају елиминацију холестерола из ћелије. Данас је сигурно јасно да су дислипидемије важан фактор ризика за цереброваскуларне болести, посебно за исхемијски мождани удар те да је давање лекова за дислипидемије, посебно статина, уз одговарајуће лечење артеријске хипертензије, дијабетеса, престанак

пушења и одржавање телесне тежине, кључно у секундарној превенцији исхемијског можданог удара (122).

Наведено истраживање потврђују и Европске смернице за превенцију кардиоваскуларних болести које је заједнички начинило десет релевантних европских друштава, међу којима је била и Европска иницијатива за мождани удар (123).

Епидемиолошке студије показују чврсту повезаност холестерола и атеросклерозе каротидне артерије одређену мерењем дебљине интимо-медијалног комплекса. У Framingham Heart студији је показано да је релативни ризик каротидне стенозе >25% око 1.1 за сваку пораст укупног холестерола за 10-mg / dL (124). Ипак, терапија статинима значајно смањује ризик од можданог удара у пацијената са атеросклерозом (125), што је и приказано у неколико мета-анализа (122, 126). Статинска терапија смањује апсолутни ризик од МУ током 5 година за 2,2% и релативни ризик од свих МУ за 16%. (127).

Готово сва велика, рандомизирана, двоструко слепа и плацебо контролисана клиничка испитивања са статинима према резултатима који су објављени у задњих петнаестак година, јасно су показала да се статинима могу спречити или смањити нехеморагијски мождани удари, односно инфаркт мозга и смртност.

5.2.4 Болести срца

Особе које имају било какво симптоматско или асимптоматско срчано обољење, без обзира на вредности крвног притиска имају двоструко већи ризик за развој исхемијског можданог удара од особа које немају срчаних проблема.

Кардиоваскуларна обољења су, логично, повезана са церебралном исхемијом обзиром да је реч о истом патолошком процесу - атеросклерози која захвата све крвне судове у организму, а најчешће се испољава на коронарним и церебралним артеријама.

Анализом наших резултата види се да 30% болесника са инфарктом мозга је имало болест срца, (27,5 %) у групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга, и (32,5 %) у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга. Између група није добијена статистички значајна разлика у заступљености болести срца.

Постоји јасна повезаност између повећаног ризика од исхемијског можданог удара и следећих срчаних обољења: фибрилација преткомора, обољење срчаних залистака, инфаркта срца, болести коронарних артерија, застојне срчане мане, електрокрадиографски доказане хипертрофије леве коморе, и вероватно, пролапса митралне валвуле (128).

Анализом базе података из Johans Hopkins болнице за кардиохирургију, у којој су сви болесници праћени проспективно, добијени су врло информативни докази везани за настанак можданог удара у овом миљеу (129). Код укупно 74% болесника је регистрован мождани удар на дан извршења оперативног захвата и код 91% унутар првих 3 дана након операције, што говори у прилог чињеници о непосредној везаности можданог удара за оперативну прецедуру. Мождани удар у овој групи утврђен је код 214 болесника (3,6%), а неуровизуализациони налаз је показао акутну инфаркцију код 72%. Чак четвртина ових можданих удара била је у граничним кортикалним пољима средње мождане артерије. Преживљавање болесника са можданим ударом у овој студији износило је 67 % у првој и 47 % након 5 година што је мање него у групи са можданим ударом друге етиологије. Додатно резултати студије Lee и сарадника су јасно утврдили схватање да тешка системска хипотензија која је удружена са значајном каротидном стенозом могу узроковати не само једностране већ и обостране инфаркте у граничним кортикалним зонама артерије церебри медије (130).

5.2.5 Лоше животне навике и удруженост фактора ризика

Кад се посматрају фактори ризика за појаву исхемијске болести мозга или артериосклерозе, пушење, конзумирање алкохола, гојазност и физичка неактивност се сврставају у групу лоших навика, али представљају уједно и факторе ризика на које се може утицати.

Наше истраживање је показало да навику пушења цигарета има 32 (40%) болесника са инфарктом мозга. Већи проценат нађен је у групи болесника са субкортикалним 18 (45%) него у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 14 (35%). Између испитиваних група није добијена статистички значајна разлика у заступљености навике пушења цигарета (p=0,361).

Добијени подаци се слажу са подацима из литературе о штетном деловању пушења цигарета на настанак и прогресију атеросклерозе. У првом реду резултати Фрамингхамске студије која је укључила 4255 испитаника мушког и женског пола, у доби од 36 до 68 година, који су били праћени 26 година, упућују да пушење значајно доприноси настанку можданог удара, те да ризик појаве можданог удара расте са бројем дневно попушених цигарета.

Прогресија атеросклерозе каротидних артерија утврђена је не само код активних пушача већ је прогресија атеросклеротских промена каротидних артерија нађена и код непушача који су били изложени пасивном пушењу (131).

Слични резултати су објављени у Cardiovascular Health студији; степен стенозе каротидне артерије је био већи у садашњих него у бивших пушача, уз значајну повезаност степена стенозе са бројем дневно попушених цигарета и годинама пушачког стажа (132). Добијени резултати говоре у прилог чињеници да је дејство пушења реверзибилно и треба да буде подстицај пушачима да прекину са овом лошом навиком.

Последњих година се све више истражује повезаност између гојазности и неуролошких болести. Гојазност се препознаје као јасан фактор ризика за кардиоваскуларне болести, међутим, још увек није потпуно јасна повезаност између гојазности и можданог удара. Објављен водич од стране (енгл. Stroke Council of the American Heart Association) гојазност карактерише као потенцијални фактор ризика у настанку можданих удара на који се може утицати (133).

У нашој студији гојазност је била нешто чешће заступљена у групи болесника са субкортикалним 20 (50%) него у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 14 (35%).

Утицај горазности на артериосклерозу је индиректан. Доминантно место представља несразмерно велики утицај на настанак DM путем повећања инсулинске резистенције која је готово пропорционална телесноје маси пацијента. То је разумљиво јер гојазност директо утиче на факоре ризика за цереброваскуларне болести у првом реду хипертензију, повишене вредности холестерола и интолеранцију глукозе.

Истраживања рађена последњих година показала су да хередитет има значајну улогу у етиологији цереброваскуларних болести, те да су и многи фактори ризика за настанк можданог удара генетски условљени (134).

У више студија показана је јасна улога генских фактора за све врсте цереброваскуларне болести, и исхемијске и хеморагијске (135).

Студије које су покушале да приближе одговор на питање да ли је мождани удар сам по себи гентска болест, дале су контроверзне резултате. Анализом наших резултата видимо да је више болесника са позитивном породичном анамнезом било је у групи са субкортикалним инфарктом мозга 24 (60%), него у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга 17 (42,5%).

Анализом података из незаобилазне Фрамингхамске студије, дефинисан је општи профил ризика за цереброваскуларне болести помоћу кога је могуће издвојити оних 10% чланова популације које ће касније развити мождани удар. Поменути профил се састоји од пет фактора ризика: повишеног систолног притиска, повишених вредности серумског холестерола, интолеранције глукозе, пушење и електрокардиографски доказане хипертрофије леве срчане коморе (136).

Просечан број фактора ризика код наших болесника без обзира на тип лезије инфаркта мозга износи 4,79. Нешто већа просечна вредност била је у групи болесника са субкортикалним инфарктом (χ= 4,92), него у групи болесника са кортикалним инфарктом мозга (χ = 4,65).

Овакав налаз је важан јер према подацима који се наводе из Фрамингхамске студије, код болесника који нису имали ниједан или су имали један од важећих фактора ризика, ризик да за пет година да добију мождани удар је 22%, у поређењу са ризиком од 42% коју су имали особе са три или четири изражена фактора ризика.

Дакле треба нагласити да постојање више фактора ризика, дужина њиховог трајања, као и израженост сваког фактора посебно, стоји у позитивној корелацији са појавом можданог удара. Такође када се говори о чиниоцима и стањима која погодују настанку инфаркта мозга, фокус је несумњиво на атеросклерози, јер када овај процес захвати крвне судове

мозга, постаје, барем код старијих особа, најзначајнији узрочник исхемијског можданог удара без обзира на врсту и локализацију инфактне лезије.

5.2.6 Транзиторни исхемијски атак као фактор ризика за инфаркт мозга

Процењено је да ТИА претходи комплетном можданом удару од 7 – 40% болесника. Ризик је највећи унутар 24-48 h од инцидента и износи до 5% унутар 7 дана до 10%, а унутар 30 дана до 14% (137). Пацијенти са ТИА имају ризик од 13,7% да унутар 90 дана доживе поновљену ТИА, као и значајан ризик од кардиоваскуларних инцидената од 2,6% унутар 90 дана. У периоду од 5 година пацијенти са ТИА имају приближно исти ризик од инфаркта миокарда и нагле кардијалне смрти, као и од можданог удара (138).

У погледу заступљености ТИА имало је 31 (38,8%) од укупно 80 (100%) болесника са кортикалним и субкортикалним инфрактом у васкуларизационој области артерије церебри медије. ТИА био је чешће заступљен у групи болесника са кортикалним 21 (52,5%) него у групи болесника са субкортикалним инфарктом мозга 10 (25%) и добијена је статистички значајна разлика у заступљености ТИА између испитаних група (p = 0,012).

Више студија је показало да каротидна стеноза ≥ 50% уз хемисфералну ипсилатералну ТИА носи ризик за мождани удар унутар 90 дана чак до 20%, при чему је ризик највиши у периоду унутар 20 дана од индексне ТИА (139).

Фокусирајући се на ризик од поновљеног васкуларног инцидента након ТИА, испитивање је утврдило да симптоматска каротидна стеноза унилатерално или билатерално је независан фактор ризика за инфаркт мозга у регији кортикалне граничне области артерије церебри медије (p=0,048).

Резимирајући резултате истраживања овакав налаз се може додатно објаснити патофизиолошком хипотезом настанка инфаркта граничних кортикалних поља у васкуларизационој области артерије церебри медије, према којој је настанак ове врсте можданог удара везан или за хипоперфузију у можданом ткиву условљену системским изменама а мање тромбоемболијским механизмом настанка (140).

Бројне студије су документовале тромбоемболијски настанак инфаркта граничних зона на аутопсијском материјалу детекцијом малих емболуса (50 до 300 μm) већином састављених

од холестеролских кристала, за разлику од великих фибринских тромба који су се јављали код емболизма (141).

Данас располажемо поузданим подацима да скоро 90% ТИА траје краће од 60 минута, као и да се у више од 60% случајева симптоми повлаче унутар 30 минута (142). Чињеница да је у групи са кортикалним инфарктом забележена висока 21 (52,5%) учесталост ТИА као клиничког маркера мождане хипоперфузије додатно подржава хемодинамску хипотезу настанка инфаркта.

Насупрот томе, емболизам код стено-оклузивне болести унутрашње каротидне артерије првенствено погађа стабло и велике гране средње мождане артерије, стварајући кортикалне клинасте и дубоке стријато-капсуларне инфаркте (143).

Мождани удар и ТИА део су истог сценарија који представља исхемију мозга те се могу сматрати маркерима акутног или претећег ризика инвалидности и/или смрти. Са друге стране, ТИА пружа знатно веће могућности примене лечења које може спречити претећи наступ инфаркта мозга (144).

На основама данашњих сазнања може се сматрати да постоји континуитет који се протеже од пролазних епизода дискретне исхемије - које не завршавају смрћу неурона, преко епизода умерене исхемије - које доводе до губитка изолованих група неурона, па све до озбиљних епизода - које доводе до инфаркта мозга са последичним стварањем лакуна обложених глијалним ткивом.

Утврђено је да пацијенти са ТИА који имају оклузију интракранијалног крвног суда и DWI + лезију, имају 90-дневни ризик од можданог удара од 32,6%, у поређењу са ризиком од 10,8% код оних са DWI+ лезијом али без оклузије крвног суда, и 4,3% код оних који немају лезију у можданом паренхиму или васкуларном систему (145).

Заједничком анализом обе студије добијени су резултати које говоре за редукцију броја нових можданих удара након примене двојне антиагрегационе терапије у поређењу са монотерапијом, а тиме данас је један од важних разлога за редефиницију досадашњег концепта ТИА као могућност примене тромболизе у акутном исхемијском можданом удару (146).

Наиме, уколико се стриктно примени 24-сатни критеријум ТИА, сви кандидати за тромболитичко лечење могу се потенцијално сматрати и болесницима са ТИА. Јасно, уколико је пацијент у тренутку прегледа у симптоматској фази ТИА - не постоји поуздан начин да се клинички искључи могућност можданог удара, те се његово лечење не може разликовати од лечења болесника са можданим ударом (147).

5.3 КЛИНИЧКА ОБЕЛЕЖЈА

5.3.1 Однос пирамидног дефицита у испитиваним групама

Симптоми болести каротидне артерије укључују пролазне видне сензације на једном оку (amaurosis fugax) због ретиналне исхемије, контралатералну слабост или утрнулост ноге, руке или лица, испади видног поља и сметње говора, у виду афазије или дисфазије.

Према резултатима нашег истраживања може се тврдити да у неуролошком налазу пирамидни дефицит се јасно разликовао у групама посматрања.

Анализирајући резултате моторна слабост је чешћа код болесника са субкортикалним инфарктом у иригационом подручју артерије церебри медије у односу на болеснике са граничним инфарктима у истом васкуларизационом систему без обзира на пол и старост. Статистичком обрадом постоји високо статистички значајна разлика у моторној слабости болесника са инфарктом мозга између испитиваних група ($p = 0,004$).

Ређа појава моторне слабости у групи болесника са кортикалним инфарктом објашњава се локализацијом инфаркта у постериорном делу васкуларизационе области артерије церебри медије. Додатно, важност моторног дефицита у инфаркту субкортикалне локализације је што може почети као "изоловани лакунарни синдром" али се може додатано комбиновати и са когнитивним поремећајима што се објашњава бројем и локализацијом лакунарног инфаркта (67).

5.4 СТЕПЕН КАРОТИДНЕ СТЕНОЗЕ КАО ФАКТОР РИЗИКА У ПРЕДИКЦИЈИ ИНФАРКТА МОЗГА

Васкуларне компликације на екстракранијалним артеријама заузимају значајно место у укупној поливаскуларној болести. Промене одговорне за исхемију мозга три пута су чешће у каротидним него у вертебралним артеријама, а у више од 80% случајева постоје истовремено стенотичне промене екстракранијалних и интракранијалних артерија.

Резултати нашег испитивања указују на веома значајну улогу стено-оклузивне болести унутрашње каротидне артерије. Ултразвучним прегледом каротидне артерије са леве стране види се високи степен стено-оклузивне атеросклеротске болести. Оклузија артерије каротис интерне је била присутна код 11 (13,8%), болесника, значајна стеноза од (70 – 99%) код 25 (31,3%), стеноза од (50 – 69 %) код 8 (10,0%), стеноза мања од 50% уочена је код 35 (43,8%), док је уредан налаз имао 1 (1,3%) болесник.

Занимљиво је истраживање Kiechl и сарадника да су промене у левој заједничкој артерији, у нивоу одступа, биле удружене са постојањем промена и у преосталим сегментима левог каротидног система што није примећено код брахиоцефаличног стабла односно каротидног система са десне стране (148).

Ултразвучним прегледом каротидне артерије са десне стране добијени су слични резултати. Анализирајући стено-оклузивне промене на каротидним артеријама са леве и десне стране јасно се види већа заступљеност оклузивне патологије на каротидној артерији са леве стране.

Agustino и сарадници у смом раду *Wall Shear Stress and Intima Media Tickness*, објављеном у *Circulation* su саопштили, да каротидне артерије као често седиште атеросклеротичних лезија, показују један зачуђујући аспект асиметрије лезија између леве и десне стране, упркос томе, што су оба подручја изложена идентичним факторима ризика као што су хиперлипидемија, хипертензија, диабетес меллитус и пушење. Они наводе да улогу у одређивању локализације атеросклеротичних лезија играју локални фактори, као и геометрија каротидних артерија која утиче на начин протока крви (149).

Налази, у студији Sanguigni и сарадника, указују да присуство плака у бифуркацији и дебљина интима медије, се чине као главни критеријум високог ризика коронарне болести (150). Према овој студији, повезаност између присуства плака и срчаног инфаркта је била

потврђена у студији од 2322 асимптоматичних испитаника праћених током шест година. Клинички догађаји и смрти дешавали су се само код оних код којих је постојала евиденција о плаку, зависно од тежине и озбиљности плака.

Слично наведеној студији Lary и сарадници (151) објавили су резултате испитивања 5117 учесника укључених у Cardiovascular Health Study, у којима су морфолошке промене заједничке каротидне артерије и унутрашње каротидне артерије биле веће у особа са коронарном и атеросклеротском болешћу, него у здравих, а промене у унутрашњој каротидној артерији су биле веће него у заједничкој каротидној артерији.

Према овој студији, логистичном регресионом анализом је показано да су промене унутрашње каротидне артерије јаче повезане са присуством коронарне артеријске болести и постојеће периферне атеросклеротске болести, него што су промене заједничке каротидне артерије, и бољи су предиктор коронарне болести и периферне атеросклерозе. Наведена истраживања недвосмислено указују да атеросклеротичке промене на каротидним артеријама са леве стране имају и предиктиван значај у преваланцији можданог удара и коронарне болести.

Високо присутна оклузивна болест каротидних артерија добијена у нашем истраживању додатно потврђују да болелесници са инфарктном лезијом могу бити оптерећени и коронарном болешћу. Ради тога брза евалуација и откривање болесника са симптоматском или асимптоматском каротидном болешћу је неопходна како би се смањио ризик за настанак раног поновљеног цереброваскуларног догађаја а уједно и открила асимптоматска коронарна болест.

Проспективне студије Rothwella и сарадника (152) говоре о високом ризику за настанак ипсилатералног можданог удара унутар првих 90 дана, посебно у првом месецу након ТИА-а, зато хитна евалуација и лечење каротидне стенозе могу умањити ризик и до 80 %, болесника са симптоматском каротидном болешћу.

Према резултаима нашег истраживања учесталост значајне стенозе унутрашње каротидне артерије са ипсилатералним инфарктом мозга је статистички сигнификантна (p=0,001) код кортикалног инфаркта у граничној васкуларизационој области артерије церебри медије у односу на групу болесника са инфарктом у субкортикалном делу истог васкуларизационог система.

Збирне анализе рандомизираних (153,154,155) студија говоре у прилог чињеници да је резултат каротидне ендартеректомије (КАЕ) максималан у болесника који се оперишу унутар 2 недеље од неуролошког акцидента, односно у болесника који се презентују са блажим можданим ударом или ТИА. Ова корист уочена је у болесника са значајном (више од 70%) стенозом. Корист од КАЕ-а такође је присутна, мада мање наглашена и у симптоматских болесника са стенозом каротидне артерије од 50–69%.

Рандомизирана мулитицентрична проспективна студија (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-NASCET) показала је високу инциденцију атеросклеротских промена екстракранијалних артерија. Студија је показала јасну корист од урађене каротидне ендартеректомије код пацијената који су имали стенозу каротида у проценту 70-99%, а који су се презентовали са ТИА и/или МУ.

Резултати NASCET студије јасно наглашавају драматично смањење могућности можданог удара код пацијента са стенозом унутрашње каротидне артерије преко 70%, уколико се на време уради каротидна ендартеректомија.

Резимирајући резултате испитивања ризик од исхемијске болести мозга расте са степеном каротидне стенозе и супротно нископроцентна стеноза каротидне артерије не може искључити настанак инфаркта у субкортикалном делу посебно код оних који имају удружене факторе ризика, у првом реду хипертензију, хиперлипидемију и шећерну болест.

5.5 КВАЛИТЕТ КАРОТИДНОГ ПЛАКА КАО ФАКТОР РИЗИКА У ПРЕДИКЦИЈИ ИНФАРКТА МОЗГА

Веза између степена стенозе каротидне артерије и симптоматологије није тако јасна и недвосмислена како би се то могло очекивати. Узрок је чињеница да критично смањење протока кроз сужено место је тек један од начина појаве симптома.

Огроман број радова и студија посвећен је испитивању корелације између карактеристика каротидног плака и неуролошких манифестација. Постоје различити нивои процене каротидног атеросклерозног плака, почев од грубе морфолошке, доступне постојећим

сликовним техникама, све до најсуптилнијих испитивања која могу да се спроведу после ендартерктомије.

У студијама Ginnoucas (156) и Dinga (157) је доказано да је ултразвук корисна метода за разликовање стабилних од нестабилних плакова, да је хипоехогеност плака потенцијални ултразвучни маркер вулнерабилности плака и предиктор ретиналне или каротидне симптоматологије.

Будући да ризик од појаве можданог удара зависи од степена стенозе и композиције плака, на основама консензуса (De Bray и сарадника, “Five steps classification of atherosclerotis plaques”) начињена је подела плакова у пет група. Познато је да оваква ехосонографска подела има добру корелацију са хистолошким налазом након ендартеректомије (158).

Подаци указују да у 2/3 случајева, без обзира на врсту инфаркта, субкортикални 29 (72,5%) или кортикални 32 (80%) чине плакови са карактеристикама лезије Т3 (хетероехогени, предоминантно хиперехогени плак, који је у мање од 50% ниске ехогености) и Т4 (хетероехогени, калцификовани плак).

У групи са субкортикалним инфарктом атероматозне промене које су дефинисане као плак са ирегуларном површином према ехосонографским карактеристикама имало је 23 (28, 7%) болесника, док је у групи са кортикалним инфарктом било нешто више kod 31 (38,7%) болесника, без обзира на страну инфаркта.

Компликованом каротидном плаку придаје се велики значај у настанку жаришне исхемије мозга независно од његове величине и степена редукције лумена артерије. У таквим случајевима додатно пажњу треба усмерити на каротидни плак код којег ехолуцентни и хетерогени ареали комуницирају са луменом јер је сонографски налаз суспектан на егзулцерацију.

Заступљеност морфолошки значајне стенозе унутрашње каротидне артерије и хетерогеност плака су у позитивној корелацији са ипсилатералним каротидним симптомима (ТИА) и инфарктом мозга у граничној кортикалној области артерије церебри медије.

У студији Northern Manhattan Study (NOMAS), плакови неправилне и улцериране површине били су више повезани са појавом инфаркта мозга него плак са глатком (регуларном) површином (159).

Nicolaides и сарадници у свом истраживању наводе да код болесника са каротидном стенозом од 70 - 99% годишња стопа ипсилатералног можданог удара износи 2% ако је композиција плака хипоехогена или мешовита у поређењу са 0,14 % код фиброзних (униформно ехогених) или калцификованих плакова, али у самом истраживању студија није истраживала инфаркте мозга овог ентитета (160).

Beal и сарадници су описали болесника код којег се развила пареза руке након мултиплих ТИА дистално од улцерисаног каротидног плака и код којег је аутопсијом нађена оклузија мултиплих пијалних артерија холестеролом у граничним кортикалним зонама артерије церебри медије (161).

У другој студији су показана три случаја код којих је емболизација тромботичког материјала (из срца у два случаја и из унутрашње каротидне артерије у једном случају) узроковала кортикални гранични инфаркт (162). Исти аутори у експерименталној студији су доказали да мали тромбови путују периферно до граничног поља због своје изузетно мале величине (163). Код већине лезија хистологија је открила значајну компоненту некомплетног можданог удара који би по ауторима био конзистентан са пролазном емболијском оклузијом. Међутим, емболијски материјал није био директно откривен на аутопсији (54).

Данас постоји много контраверзи по питању патофизиологије инфаркта у присутву болести унутрашње каротидне артерије, било са нископроточним или мултиплим емболијским механизмима (164).

Код две трећине наших болесника са каротидном атеросклерозом је утврђена значајна каротидна стеноза што подразумева смањење лумена од 70 – 99 %. Додатно, две трећине болесника имало је обострану каротидну болест и једна четвртина је имала оклузију картотидне артерије, потврђује неодвојиву улогу каротидне болести у патогенези можданих удара у граничним кортикалним пољима средње мождане артерије.

Актуелно расте интерес за став према којем хипоперфузија и артеријско-артеријски емболизам коегзистирају у објашњењу можданих удара граничних кортикалних поља код болесника са атеросклеротском болешћу каротидне артерије (165).

Међутим, са друге стране наши резултати намећу питање да хемодинамска слабост не мора у сваком случају да доведе до можданог удара који је хемодинамски посредован. Један од механизама би додатно могао бити да болесници са оштећеном перфузионом резервом вероватно имају успорење или заустављање протока што само по себи повећава ризик артеријско-артеријског емболизма или развоја тромбозе на месту стагнације крвног протока (166). Ова хипотеза додатно је подржана високом преваленцом микроемболиских сигнала који су документовани транскранијалним доплером.

Истраживање Bibakian и сарданика репрезентују емболусе који пролазе кроз инсониране артерије и мисли се да кореспондирају са тромбоцитним или атероматозним агрегатима. Њихово појављивање удружено је са стенозом високог степана као и са детектовањем интралуминарног тромба и плака улцерације. За њих се такође сматра да представљају ризик за настанак можданог удара код болесника са симптоматском или асимптоматском каротидном стенозом (167).

Скорија обсервација о малим мултиплим округлим лезијама детектованим DWI (што није било могуће детектовати конвенционалним имиџингом) и њихово везивање за подручја граничних поља код болесника са стенозом каротидне артерије или артерије церебри медије, даје општу подршку претходној хипотези (168).

Нажалост, анализирајући неколико студија које су комбиновале DWI и TCD детекцију микроемболусних сигнала, до сада се ниједна није фокусирала на патофизиологију можданих удара у граничним кортикалним и субкортикалним пољима васкуларизационе области артерије церебри медије.

Студија Wonga и сарадника (169) је од нарочитог интереса у овој проблематици. Ова студија је разматрала механизам акутног можданог удара код пацијената са стенозом артерије церебри медије и закључила је, али није доказала, да су најчешћи механизми можданог удара код ових пацијената двојаки: а) оклузија појединачних пенетрантних артерија, што продукује мале лакунарне инфаркте и б) артеријско-артеријски емболизам са оштећеним клиренсом емболуса што продукује мале инфаркте најчешће у граничним

пољима. Тако према овом аутору Капланова хипотеза се не односи само на кортикалне инфаркте у граничним пољима већ и на мождане ударе у дубокој белој маси.

У групи болесника са субкортикалним инфарктом регистроване су 3 (7,5%) оклузије унутрашње каротидне артерије а значајну стенозу имало је 13 (32,5%) од укупно 40 болесника. Сензитивност овог подручја на хемодинамски недостатак у нашем истраживању можемо објаснити његовом анатомском позицијом између територија снабдевања површинских и дубоких грана артерије церебри медије и префорантних грана средње и предње мождане артерије. Због дужине и пречника артериола на овом нивоу, перфузиони притисак ће вероватно бити нижи у овом терминалном подручју него у околном кортексу, чинећи ову регију најранивојом по питању хемодинамског оштећења код значајне стенозе унутрашње каротидне артерије.

Студија Rajif и сарадника (170) наводи да мале лезије детектоване на DWI не морају саме по себи да представљају емболусе већ само хемодинамске инфаркте. Друго, појава ових лезија непосредно субкортикално не мора јасно да представља инфаркте граничних зона, већ то могу бити мултипле лезије у зони васкуларизације медуларних артерија. Коначно, удруженост микроемболусних сигнала и лезија на DWI не доказује да су ове последње емболијског порекла.

Упркос бројним студијама, патогенеза граничних инфаркта и даље остаје дискутабилна, посебно по питању кортикалног граничног инфаркта. Неке новије патолошке студије и студије неуроимиџинга отварају могућност да емболијски механизам може повремено допринозити развоју субкортикалног граничног инфаркта.

Способност да се идентификују микроемболуси ин виво употребом TCD треба да побољша наш увид у механизме настанка инфаркта мозга.

Додатне информације о механизмима граничних инфаркта треба да се скупе из све већег броја DWI и PWI MR апликација, што дозвољава детекцију суптилних акутних исхемијских лезија, било базираних на емболијама или хемодинамском механизму.

Боље схватање патогенезе настанка који су основа за инфаркте ове локализације треба, на крају, да има утицај на лечење болесника са каротидном атеросклерозом и да тиме адекватно превенира исхемијску болест мозга.

З А К Љ У Ч Ц И

6 ЗАКЉУЧЦИ

Резултати који су добијени анализом података стечених обрадом наших болесника са можданим ударима у кортикалној и субкортикалној области артерије церебри медије указују на следеће закључке:

1. Корелацијом фактора ризика утврђено је да се могућност за инфаркт мозга кортикалне или субкортикалне локализације у васкуларизационом систему артерије церебри медије повећава код постојања већег броја ризико фактора.
2. Код болесника са инфарктом субкортикалне локализације забележена је већа учесталост артеријске хипертензије, хиперлипидемије и шећерне болести.
3. Учесталост значајне стенозе унутрашње каротидне артерије са ипсилатералним инфарктом мозга је већа код кортикалног инфаркта у граничној васкуларизационој области артерије церебри медије.
4. Субкортикални инфаркт у сливу артерије церебри медије се чешће јавља код болесника са несигнификантном стенозом унутрашње каротидне артерије у односу на кортикални инфракт граничне области истог васкуларизационог система.
5. Моторна слабост је чешћа код болесника са субкортикалним инфарктом у иригационом подручју артерије церебри медије у односу на болеснике са граничним инфарктима у истом васкуларизационом систему.
6. Транзиторни исхемијски атак је веома чест иницијални клинички знак удружен са кортикалним инфарктима граничних поља у васкуларизационој области артерије церебри медије.
7. Код оболелих са кортикалним инфарктима у граничној области артерије церебри медије утврђена је значајна оклузивна болест унутрашње каротидне артерије и хетерогеност морфологије плака

ЛИТЕРАТУРА

7 ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein LB, Adams R, Becker K: Primary prevention of ishemic stroke: a steatment for Healthcare professionals from the Stroke council of the American heart association. Stroke 2001; 32: 280-299
2. Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, Diener HC, Ferro J, Hennerici MG, Langhorne P, Sivenius J: Organisation of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. Cerebrovascular dis. 2004; 17(supl 2): 1-14
3. Grota JC: Ultrasound: a clinicains perspective. Foreword in: Alexandrov A V: Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment. Futura - Blackwel, NY 2004
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association I American Stroke Association. Stroke, 2009;40:2276-2293
5. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115: e 69--e 171
6. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ishemijski moždani udar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Beograd: AZUS; 2011
7. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl] Med 2010; 363: 11-23. Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, et al. Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting trial (CREST).,Stroke 2010; 5: 40-46
8. Marinković S., Milisavljević M., Kostić V. : Funkcionalna i tografska neuroanatomija. Naučna kniga, Beograd 1989
9. Marinković S., Milisavljević M., : Arterije mozga, Bit inžinjering, Beograd 1990

10. Grubb RL, Jr., Derdeyn CP, Fritsch SM., et al. Inportance of hemodinamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. JAMA 1998; 280: 1250 - 1256

11. Malobradić S., Gudović R. Klinička neuroanatomija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd 1995

12. Mršulja B. Neurobiologija poremećaja cerebralne cirkulacije, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1986,49-59

13. Mršulja BB, Kostić VS. Neurohemija u neurološkim bolestima, Medicinska knjiga, Beograd, 1994

14. Paulson OB., Strandgaard S., and Edvinsson L, (1990). Cerebral autoregulation. Cerebrovasc. Brain Metab.Rev. 2, 161 – 162

15. Mršulja BB, Kostić SV. Ishemija mozga, u: Neurohemija u neurološkim bolestima, Medicinska knjiga, Beograd, 1994,205-216

16. Altes A, Abellan MT, Mateo J, Avila A, Marti Viva Ita JL, Fontuberta J. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients, Acta Haematol, 1995; 94(1):10-5.

17. Attig E, Capon A, Demeruisse G, Verhas M. Remote effects of deep-seated vascular brain lesion on cere bral blood flow, Stroke, 21 (11), 1990, 1555 – 1561

18. Edvinson L., Neurogenic mechanisam in the cerebral circulation. Physiol Scand 2005; 427: 1 – 35

19. Moore WS: Fundamental Considerations in Cerebrovascular Disease. In Rutherford RB: Vascular Surgery 6E. Elsevier,2005.p.1882

20. Herbert C. Stary. Natural History and Histologicalal Classification of Atherosclerotic Lesions : An Update. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1177-1178

21. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage.Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2054–2061

22. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009

23. European Stroke Executive Committee and the Eusi Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003.Cerebrovasc Dis 2003;16:311-37

24. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003;2:43-53

25. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: The Framingham Study. Stroke 1982;13:290-5

26. Vučić-Janković M., Dimitrijevic D., Radovic Lj. Kardiovaskularne bolesti u S Jugoslaviji, SZZZ, Beograd, Publikacije zavoda 18, 1996

27. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths, United States 1994. Monthly Vital Statistics Report 1995; 43:13

28. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke. 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346:1647-53

29. Micieli G, Cavallini A, Bosone D, Poli M, Nappi G: Carotid artery atherosclerosis and risk factors for stroke in a selected population of asymptomatic men, Funct Neuroi, 1998; 13(1): 27-35

30. Verhaeghe R: Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy, Drugs, 1998; 56 Supp l3: 1-10

31. Strong JP, Guzman MA. Decrease in coronary atherosclerosis in New Orleans. Lab Invest 1980; 43: 297

32. Spence JD, Norris et al. Infection, inflammation and atherosclerosis. Stroke, 2003., 34: 333-334

33. Tartiere JM, Kesri L, Safar H, Girerd X, Bots M, Safar ME, Blacher J. J Hum Hypertensio, 2004., 18(5);325-31

34. Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G: Hypertension and subc1inical carotid artery atherosc1erosis in blacks and whites. The Atherosc1erosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators, Arch Intern Med, 1996; 156 (17): 1983-1989

35. Bacha J, Aboud E, Courreges JP : Prevalence and aspects of arteriopathies in non insulin-dependent diabetes mellitus with severe hypertension, Arch Mal Coeur Vaiss, 1997; 90(8): 1065-1069

36. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of hdl metabolism and reverse cholesterol transport. Circ Res. 2005;96:1221-1232

37. Irace C, Pujia A, Motti C, Massimo F, Gnasso A: Carotid atherosclerosis in subjects with different hyperlipidaemia phenotypes, Int Angiol, 1998; 17(1): 15-21

38. Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion, Stroke, 1993; 24: 206-211

39. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA: Cumulative effects of high cholesterollevels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis, N Engl J Med, 1997; 337(8): 516-522

40. Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Risley P, Steckel DA, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Interleukin-6 promoter polymorphism modulates the effects of heavy alcohol consumption on early carotid artery atherosclerosis: the Catrotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Srroke, 2003., 34: 402-407

41. Wald N, Hackshaw A. Cigarette smoking: An epidemiological overview. Brit Med Bull 1996; 52:3-11. l07.Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle - aged men JAMA 1995; 274:155-160

42. Paganini - Hill A, Lozano E, Fischberg G, Perez Barreto M, Rajamani K, Ameriso SF et al. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. Stroke, 2003., 34(2);452-7

43. Fox CS, Cupples LA, Chazaro I, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RA at al. Genomewide linkage analysis for internal carotid artery intimal mediai thickness: evidence for linkage ro chrornosome 12. Am J Hum Genet, 2004., 74: 253-261.

44. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, Eaton GM, Lauer MA, Sheldon WS, Grines CL, Halpern S, Crowe T, Blankenship JC, Kerensky R. Effect of recombinant apoa-i milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:2292-2300

45. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque lcation and low oscilatry shear sterss. Arteriosclerosis 1985; 5: 293

46. Fisher M. Celular basis of atherosclerosis. In: Norris J, Hachinski VC (eds) Prevention of Stroke. Berlin, Springer-Verlag, 1981, pp 19-36

47. Bogousslavsky J, Regli F, Maeder P. Intracraniallarge-artery disease and "lacunar" infarction. Cerebrovasc Dis 1991; 1:154. 92:897

48. Blackwood W, Hallpike JF, Kocen RS, Mair WGP. Atheromatous disease of the carotid arterial system and embolism from the heart in cerebral infarction: a morbid anatomical study. Brain 1969; 92:897

49. Moore WS.: Surgical significance and management of the ulcerated carotid plaque. In: Cerebrovascular insufficiency; Ed.by: JJ Bergan, JST Yao. Grune&Stratton.New York, 1983; 199-212

50. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. CMAJ, 2004; 170:1105-1109

51. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early strake risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007;369:283-92

52. Derdeyn CP, Grubb RL, Jr., Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. Neurology. 1999;53:251–259

53. Gold GE, Pauly JM, Glover GH, Moretto JC, Macovski A, Herfkens RJ : Characterization of atherosclerosis with a I. 5-T imaging system, J Magn Reson Imaging, 1993; 3: 399-407

54. Isabelle Momjian-Mayor, Jean-Claude Baron. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Inetrnal Carotid Artery Disease. Stroke. 2005; 36: 567-577

55. Torvik A. The Pathogenesis of Watershed Infarcts in the Brain. Stroke, 1984; 15: 221-223

56. Siekert R. G. et al. Anticoagulant therapy in intermitetnt cerebrovascular insufficienty. Follow-up dana – JAMA 176, 19, 1961

57. Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2011; 9 (suppl.1) : 344-351

58. Caplan LR, Hennerici M. Imparied clearance of emboli (washoud) is an important link between hypoperfusion, embolisam, and ischemic stroke. Arch Neurol. 1998; 55: 1475-1482.

59. Bozzao A, Floris R, at al. Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of the internal carotid artery: evaluation with imaging perfusion sequences. AJNR Am J Neuroradiol. 2002; 23: 1342-1345

60. Shintani S, Shiigai T, Arinami T. Silent lacunar infarction on magnetic resonance imaging (MRI): Risk factors. J Neurol Sci 1998; 160:82

61. Aronson SMo Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. J Neuropathol Exp Neuro11973; 32:183

62. Blackwood W, Hallpike JF, Kocen RS, Mair WGP. Atheromatous disease of the carotid arterial system and embolism from the heart in cerebral infarction: a morbid anatomical study. Brain 1969; 92:897

63. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. Highintensity transient signals in patients with cerebral ischemia. Stroke 1996;27:1844-1849

64. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamics Symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Stroke 1995;26:1123

65. Gavrilescu T, Carlos C, Clinical stroke syndromes: clinical-anatomical corelations. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1995; 7: 218

66. Victor M. Nerurovascular syndromes, in: Adams R Victor M, Principles of neurology, McGraw-Hill, New York, 2002

67. Filipović-Danić S., Klinička slika, CT – nalaz i kognitivni status u predikciji ishoda lakunarnog infarkta mozga, Doktorska disertacija, K. Mitrovica, 2010

68. SaverJL. Improving reperfusion therapy for acute ischaemie stroke. J Thromb Haemostasis 2011;9(suppl l) 333 – 343

69. Norman J, Beauchamp and R. Nick Bryan. Neuroimaging of Stroke. Primer on cerebrovascular diseases. San Diego, Academic Press, 1997, pp 599- 611

70. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis ofECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet 2010; 375:1695-1703

71. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. Stroke. 2006 Apr;37(4):973-8.

72. Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. Neurology 2006; 67:980-4

73. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) study. Ann Neurl 2006; 60:508 -517

74. Hiroshi Y, Takashi K, Yoshihiko K et al. Selective Neuronal Damage and Borderzone Infarction in Carotid Artery Occlusive Disease: A 11 C-Flumanezil PET Stady.J Nucl Med 2005; 46: 1973-1979

75. Yamaushi H, Koudoh T, Sugimoto K, et al. Pettern of collateralis type of infarcts, an hemodynamic inpairment in carotid artery occlusion. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 76:1697-1701

76. Landwehr P, Schulte O, Voshage G. Ultrasound examination of carotid and vertebral arteries. Journal Eur. Radiol. 2002; 11: 1521-1533

77. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW. Correlation of North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) angiographic definition of 70 % to 99 % internal carotid artery stenosis with duplex scanning. J Vasc Surg 1993; 17: 152 – 159

78. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for Asimptomatic Carotid Stenosis. JAMA, 1995;273: 1421-1428

79. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998; 351: 1379–1387

80. Qureshi AI, Alexandrom AV, Tegeler CH, Hobson RW, Baker JD, Hopkins LN. Guideliness for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the Multidisciplinary Practice Guideliness Committeee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. J Neuroimaging 2007;17:19-47

81. Alice King, at al, Doppler Embolic Signals in Cerebrovascular Disease and Prediction of Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, Stroke. 2009;40:3711-3717

82. Saba L, Sanfilippo R, Pirisi R, Pascalis L, Montisci R, Mallarini G. Multidetector-row CT angiography in the study of atherosclerotic carotid arteries.Neuroradiology 2007; 49 (8) :623-37

83. Gronholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis. Neuroimaging Clin N Am. 2002;12:421–35

84. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. Neurology. 2004;63:457–60

85. Cinat M, Lane CT, Pham H, Lee A, Willson SE, Gordon I: Helical CT angiography in the preoperative evaluation of carotid artery stenosis, J Vasc Biol, 1999; 19(4): 910 – 917

86. Long A, Lepoutre A, Corbillon E, et al. Critical review of non- or minimally invasive methods (duplex ultrasonography, MR- and CT-angiography) for evaluating stenosis of the proximal internal carotid artery. Eur J VascEndovasc Surg. 2002;24:43–52

87. Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escribano J, et al. Prospective evaluation of carotid artery stenosis: elliptic centric contrast-enhanced MR angiography and spiral CT angiography compared with digital sub- traction angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:1012–9. 26

88. Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al. In vivo accuracy of multispectral magneti resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. Circulation. 2001;104:2051–6

89. Silvennoinen HM, Ikonen S, Soinne L, et al. CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: Comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:97–103

90. Zaidat OO, Lazzaro MA, Gupta R et al. Interventional Management of Stroke III Trial: establishing the foundation. J NeuroIntervent Surg 2012;4:235-237

91. Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G. Mechanical thrombolysis and stentning in acute ischemic stroke. Stroke 2012; 43:280-285

92. European Stroke Organisation Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008; 25:457-507

93. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attac: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association lAmerican Stroke Association. Stroke 2011; 42:227- 276

94. Davis MS, Donnan GA.Secondary Prevention after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attac. N Engl J Med 20l2; 366:1914-22

95. Easton JO, Lopes RD, Bahit MC. et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous strake or transient ischaemic attack: a subgraup analysis of the ARISTOTLE trial. Lancet Neurol. 2012;6:503-511

96. Yip S, Benavente O. Antiplatelet Agents for Stroke Prevention. Neurotherapeutics 2011; 8: 475-478

97. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hard RG, Hunchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, and Council on Peripherdal Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Stroke 2011 ;42:517-584

98. Sheffet AJ, Roubin G, Howard G, et al. Design of the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting trial (CREST). lnt] Stroke 2010; 5: 40-46

99. Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G. Mechanical thrombolysis and stentning in acute ischemic stroke. Stroke 2012; 43:280-285.

100. Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosc1erotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38: 1655-1711

101. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009.

102. Micieli G, Cavallini A, Bosone D, Poli M, Nappi G: Carotid artery atherosclerosis and risk factors for stroke in a selected population ofasymptomatic men, Funct Neuroi, 1998; 13(1): 27-35

103. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggisano R : Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease, J Va sc Surg, 1996; 23: 645-649

104. Lakatta E, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries:a “set up” for vascular disease. Circulation. 2003; 107:139 -146

105. Fabris F, Zanocchi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I, Ferrario E, Pernigotti L: Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects, Stroke, 1994; 25(6): 1133-1140.

106. Babić S, Faktori rizika i incidenca aterosklerotske bolesti kod pacijenata mlađih od 50 godina.Magistarska teza, Beograd 2009

107. Uehara T, Tabuchi M, Mori E: Frequency and clinical correlates of occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese patients without stroke. Evaluation by MR angiography, Cerebrovasc Dis, 1998; 8(5): 267-272

108. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.Stroke. 2011;42:227–276.

109. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. BMJ. 1996;313:147

110. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration.Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet. 2000;356:1955–64

111. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and sec- ondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke. 2003;34:2741– 8

112. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004;363:915–24

113. Howard G, Manolio TA, Burke GL, et al, The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) Investi- gators. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. Stroke

114. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. N Engl J Med. 1997;337:516 –22.1997;28:1693–701

115. Psaty BM, Arnold AM, Olson J, et al. Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Hypertens.2006;19:1110 –7

116. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. Stroke. 1993;24:355– 61

117. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressurelowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358:103

118. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. Neurology. 2004;62:1558–62

119. Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, et al. Carotid artery atheroscle- rosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Athero- sclerosis Study). Am J Cardiol. 2000;85:1395–400

120. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2003;348:2294–303

121. Kadoglou NP, Avgerinos ED, Liapis CD.: An update on markers of carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. Biomark Med. 2010 Aug;4(4):601-9

122. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of choles- terol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.Lancet. 2005;366: 1267–78

123. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22

124. Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta- analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;117:596 – 606

125. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotidatherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-anal- ysis. Stroke. 2004;35:2902–9.

126. Josephson SA, Bryant SO, Mak HK, et al. Evaluation of carotid stenosis using CT angiography in the initial evaluation of stroke and TIA. Neurology. 2004;63:457–60

127. O'Regan C, Wu P, ArovrP, Perri 0, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. AmJ Med 2008;121:24-33

128. Živković M, Šternić N, Kostić VS. Ishemična bolest mozga. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000

129. Salazar JD, Wityk RJ, Grega, MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, Baumgartner WA. Stroke After Cardiac Surgery: Short- and Long-Term Outcomes. Ann Thorac Surg 2001;72:1195–202

130. Lee P.H. , Bang I, S Joo, et al. Pathogenesis of deep white matter medullary infarcts: a diffusion weighted magnetic resonance imaging studyJ Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1659–1663

131. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, et al. Cigarette smoking and other risk factors for silentcerebral infarction in the general population. Stroke. 1998;29:913–7

132. Eliasson Bet al, Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. Nicotine Tob Res 2001;3(3):249-55

133. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B at al. Abdominal obesity and risk of ishemic stroke: the nothern Manhatten Stroke Study.Stroke.2003;34: 1586- 1592

134. Casas J.P., Hingorani A.D.,et al., Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. Arch. Neurol. 2004;61:1652-1661

135. Roger V.L.,et al.,American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2011;123:e18-e 209

136. Wolf PA. Agustino RB, Belanger AJ,Kannel WB Bolita R. et al. Probability of stroke:a risik profile from the Framinham Study. Stroke 1991, 22; 312

137. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. Stroke, 2003;34:e138-e140

138. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM for the Oxforf vascular study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke.implications for public education and organisation of services. BMJ,2004;328:326-328

139. Amort M, Fluri F, Schafer J et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. Cerebrovasc Dis 2011;32:57.

140. Mitrović V. Kliničke karateristike supratentorijalnih moždanih infarkta u graničnim oblastima arterijskih slivova, Magistraski rad, Beograd, 2006

141. Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuiuyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. Neurology 1994;44:1231-37

142. Albers GW, Capi an LR, Easton JD, et al.. Transient ischemic attack - proposal for a new definition. N Engl J Med 2002;347:1713-6

143. Derdeyn CP, Grubb RL, Jr., Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. Neurology. 1999;53:251–259

144. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early strake risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007;369:283-92

145. Coutts SB, Simon JE, Eliasyiw M et al. Triaging transient ischemia attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. AnnNeurol, 2005; 57:848-854

146. Geeganage Ch, Diener HCh, Algra A et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack, Stroke 2012

147. McKinney JS, Masjuan J, Purroy F et al. Safety of thrombolityc therapy for acute ischemic stroke after transient ischemic attack, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2011:pp 1-4

148. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F: Quantitative assessment of carotid atherosclerosi s in a healthy population, Neuroepidemiology, 1994; 13(6): 314-317

149. Agustino G. et at., Wall Shear Stress and Intima Media Tickness Circulation Vol 94. N^{o} 12 1996 3257 -3262

150. Sanguigni-V; Gallu-M; Strano-A.: Incidence of carotid artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Angiology. 1993; Jan; 44(1): 34-8

151. Leary DH; Polak JF; Kronmal RA; Carotid artery intima and media tickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl j Med 1999; 340(1): 14-22

152. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L,Geraghty O, Redgrave JN et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequentional comparison. Lancet 2007;370:1432-42

153. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL et al. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. Stroke 2011;42:420-63

154. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes E, Fernandes J et al. ESVS guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37:1-19

155. Ricotta J J, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. J Vasc Surg 2011;54:e1-31

156. Giannoukas AD, Sfyroeras GS, Griffin M, Saleptsis V, Antoniou GA, Nicolaides AN. Association of plaque echostructure and cardiovascular risk factors with symptomatic carotid artery disease. Vasa. 2009;38:357-364

157. Ding S, Zhang M, Zhao Y, Chen W, Yao G, Zhang C, Zhang P, Zhang Y. The role of carotid plaque vulnerability and inflammation in the pathogenesis of acute ischemic stroke. Am J Med Sci. 2008;336:27-31

158. De Bray, Baund J, Dauzat M, for the Consensus Conference. Concensus concearning the morphology and risik of carotid plaques.Cerebrovascular Dis.197;7: 289 – 296

159. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: The northern manhattan study. Stroke. 2006;37:2696-2701

160. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ. Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: Results from the asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke study. Vascular.2005;13:211-221

161. Beal MF, Williams RS, Richardson EP, Fisher CM. Cholesterol embolisam as e cause of transient ischemic attacks and cerebral infarction. Neurology, 1991; 31: 860-865

162. Pollanen MS, Deck JH. Directed embolization is an alternate cause of cerebral watershed infarction. Arch Pathol Lab. Med. 1989;113: 1139–1141

163. Pollanen MS, Deck JH. The mechanism of embolic watershed infarction: Experimental studies. Can J Neurol Sci. 1990;17:395–398

164. Caplan LR, Hennerici M. Imparied clearance of emboli (washoud) is an important link between hypoperfusion, embolisam, and ischemic stroke. Arch Neurol. 1998; 55: 1475-1482).

165. Moustafa RR, Izquierdo-garcia D, Jones PS et-al. Watershed infarcts in transient ischemic attack/ minor stroke, Stroke. 2010;41 (7): 1410-6

166. Bozzao A, Floris R, at al. Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of the internal carotid artery: evaluation with Mrimaging perfusion sequences. AJNR Am J Neuroradiol. 2002; 23: 1342-1345

167. Babikian VL, et al. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. Stroke 1994;25(8):1570–1573

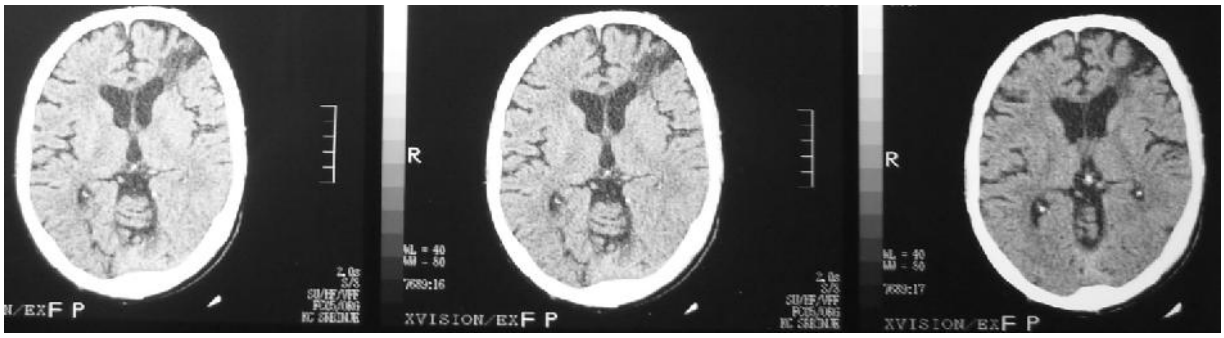
168. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. Arch Neurol. 2002;59:1577–1582

169. Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Kay R, Ringelstein EB. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. Ann Neurol. 2002;52:74–81

170. Rajiv Mangla, B. Kolar, Jeevak Almast, Sven E. Ekholm. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristic, RadioGraphics 2011; 31:1201–1214

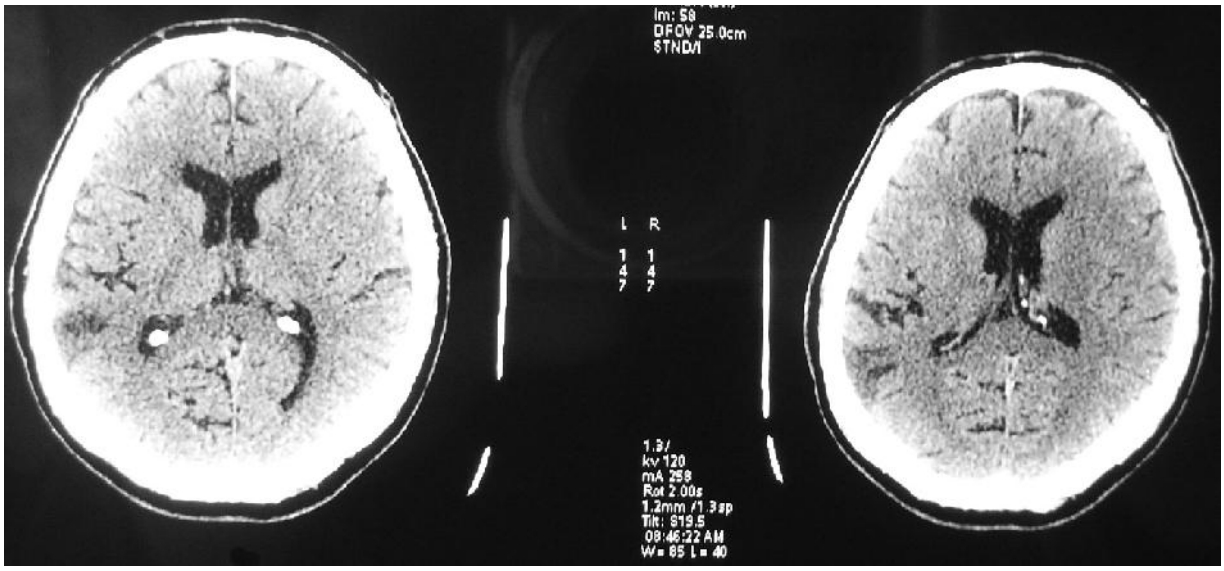
П Р И Л О З И

Пацијенти са ретким инфарктом мозга у граничној кортикалној области артерије церебри медије дијагностиковани компјутеризованом томографијом мозга



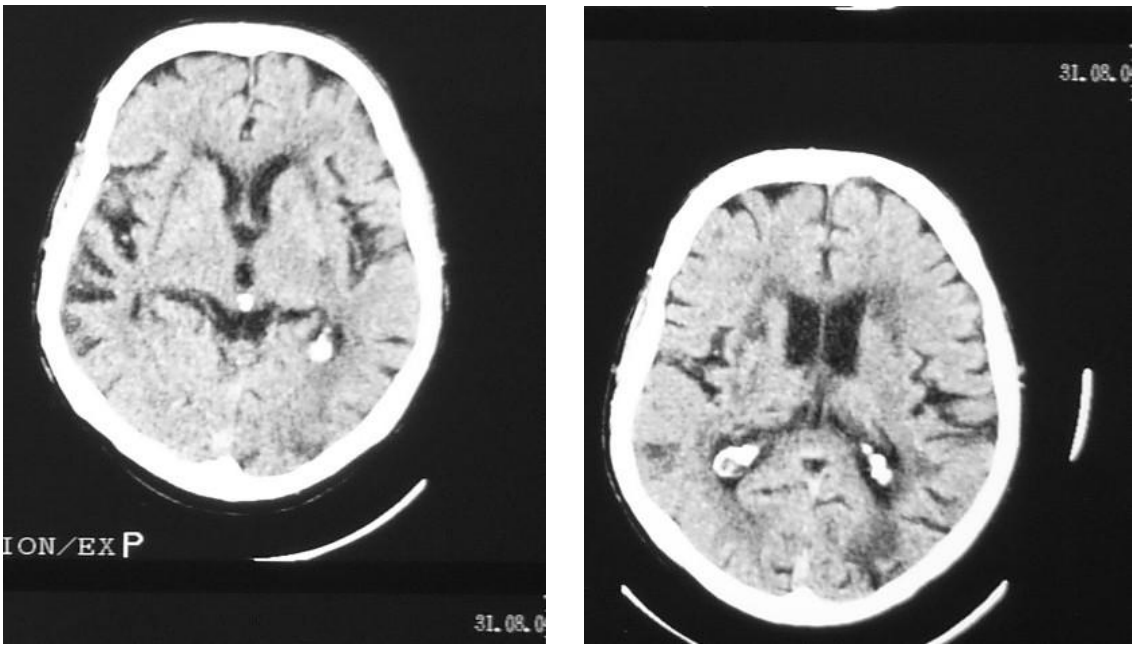
Прилог 1. И.Б. 135-03 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



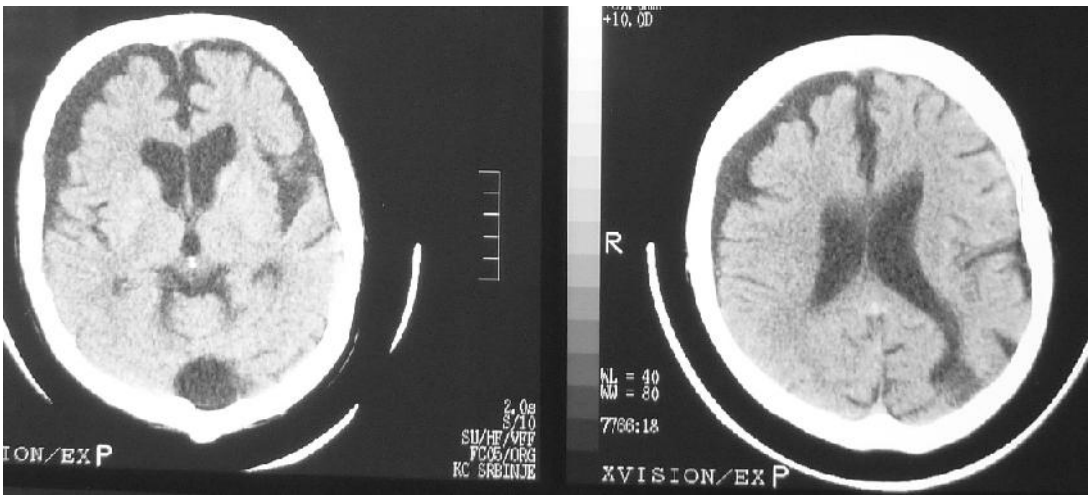
Прилог 2. И.Б. 777-12 мушко

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са десне стране)



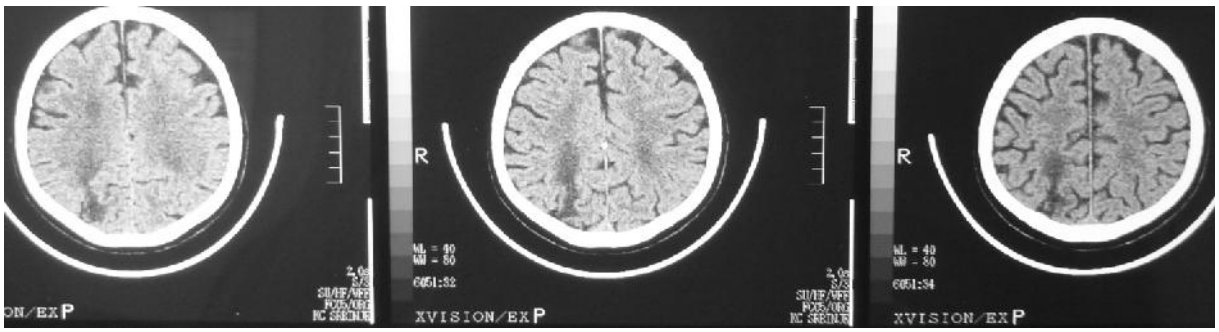
Прилог 3. И.Б. 711- 04 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)



Прилог 4. И.Б. 208-04 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)

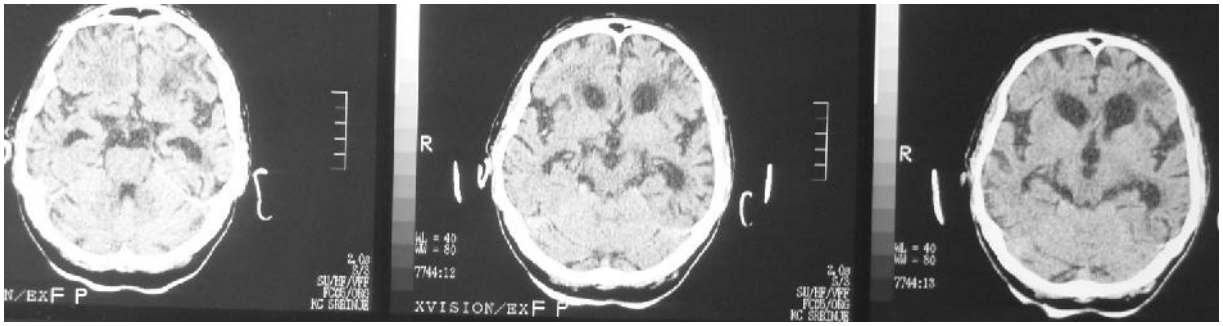


Прилог 5. И.Б. 182-02 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са десне стране)

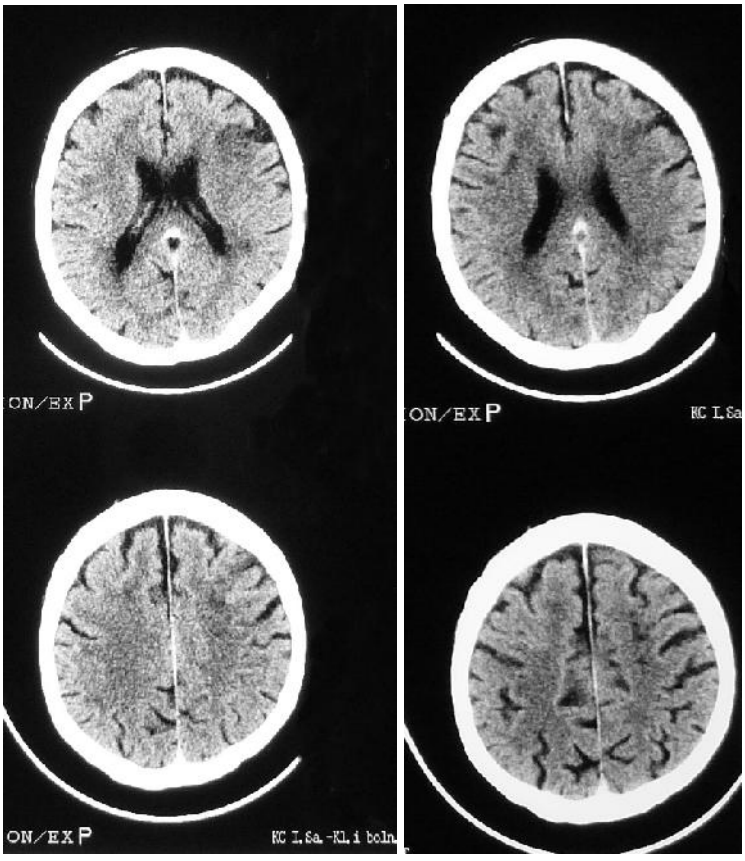
Прилог 6. И.Б. 380-00 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



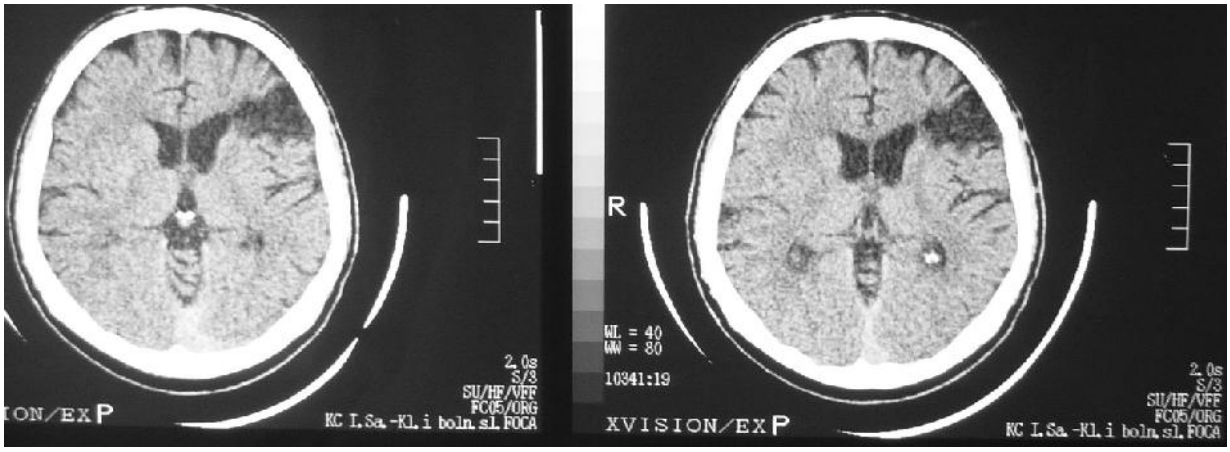
Прилог 7. И.Б. 185-03 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стрране)



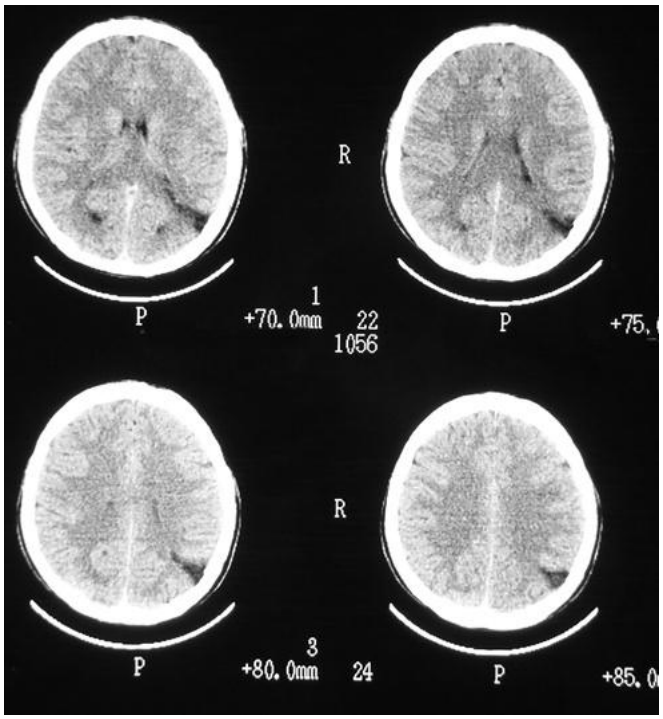
Прилог 8. И.Б. 130-09 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



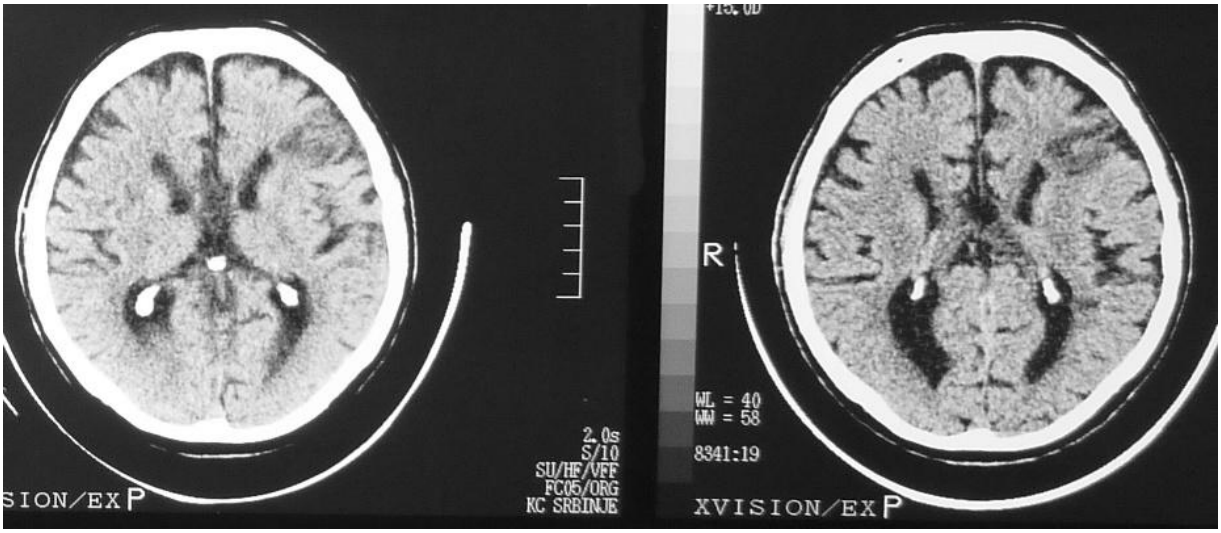
Прилог 9. И.Б. 208-05 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



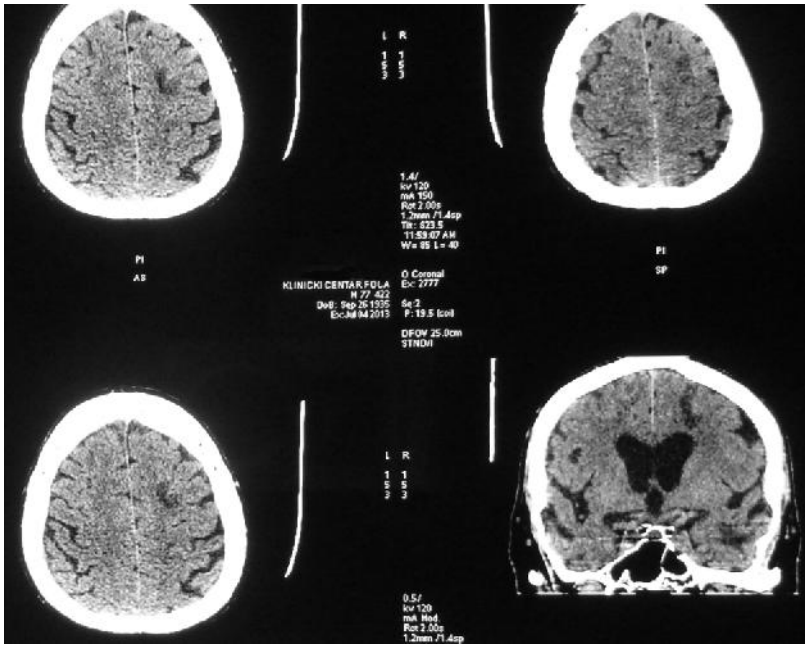
Прилог 10. И.Б. 1056-10 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)



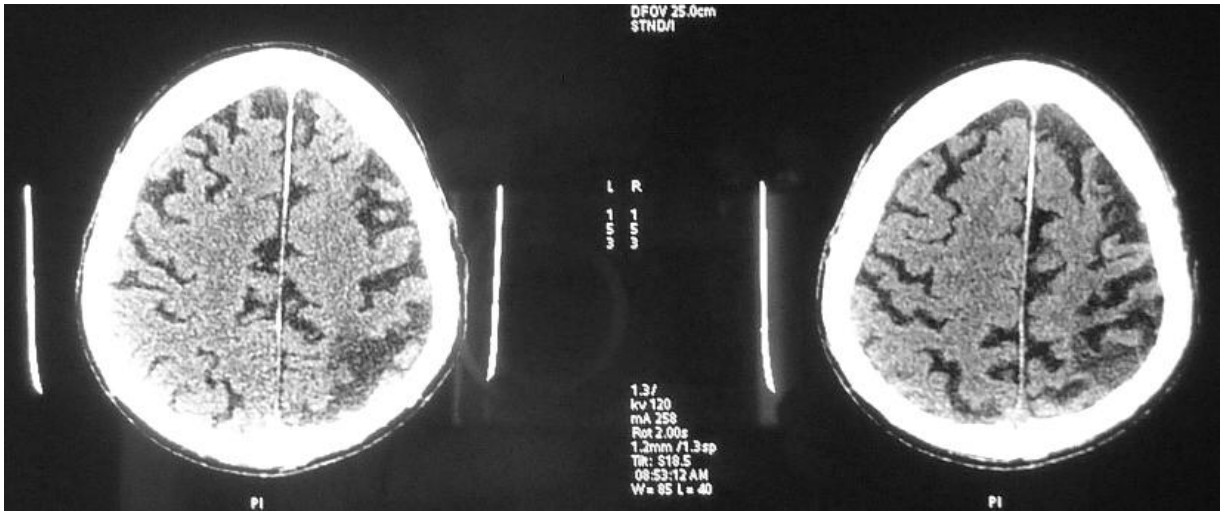
Прилог 11. И.Б. 745-03 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



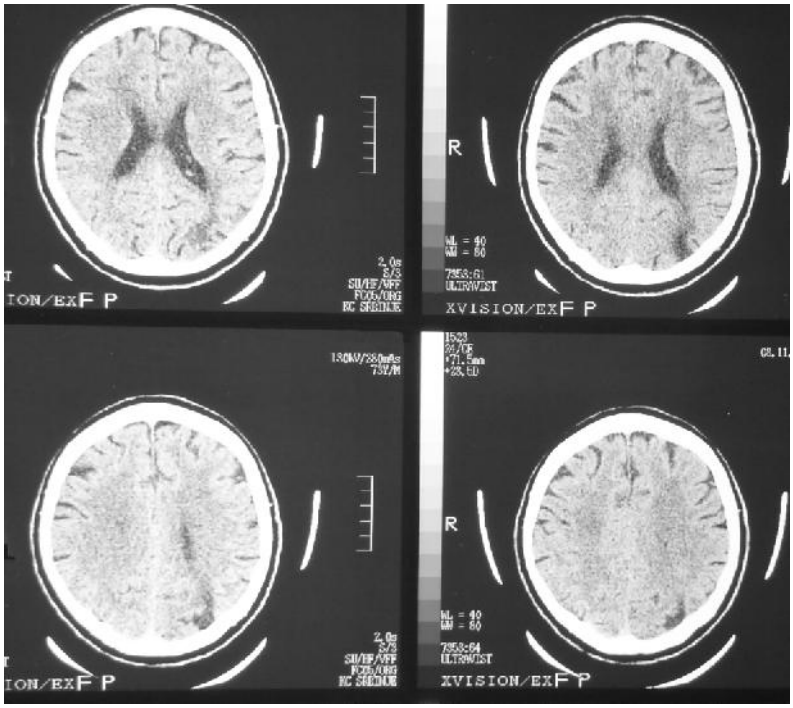
Прилог 12. И.Б. 422-13 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)



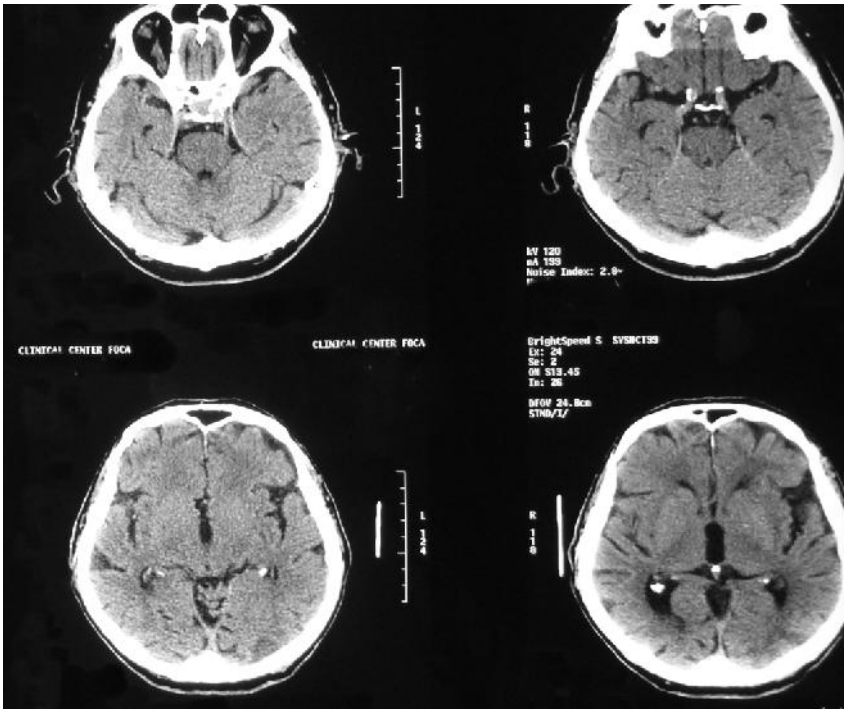
Прилог 13. И.Б. 282-13 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)



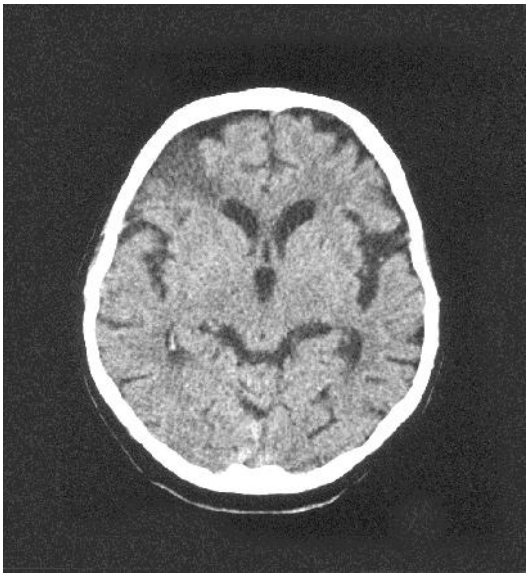
Прилог 14. И.Б. 1523-02 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)



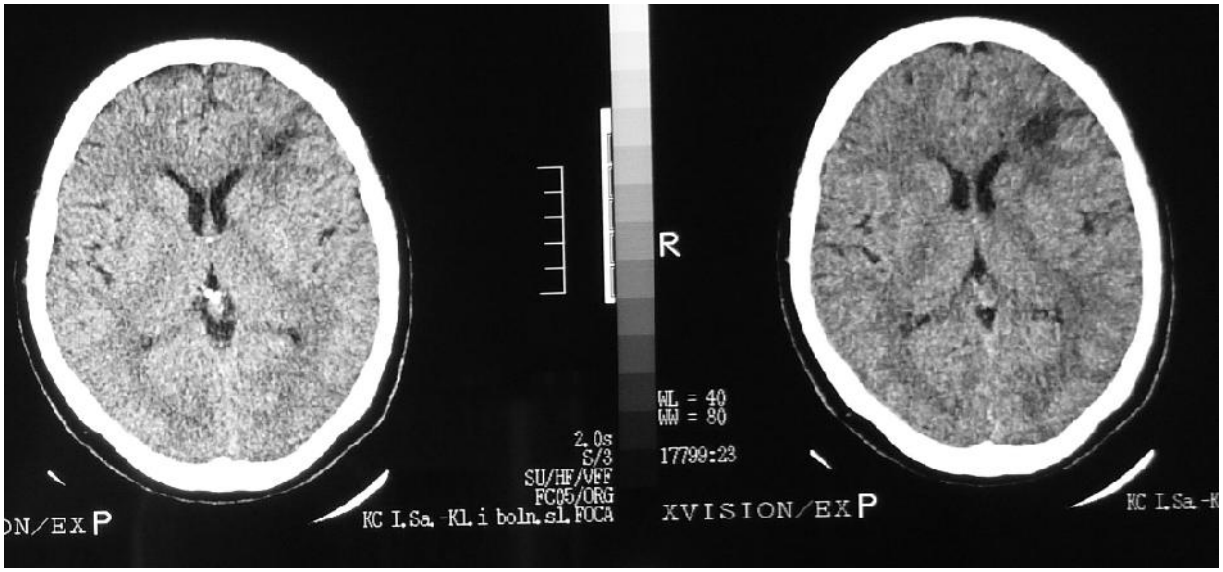
Прилог 15. И.Б. 24-10 ♂

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са леве стране)



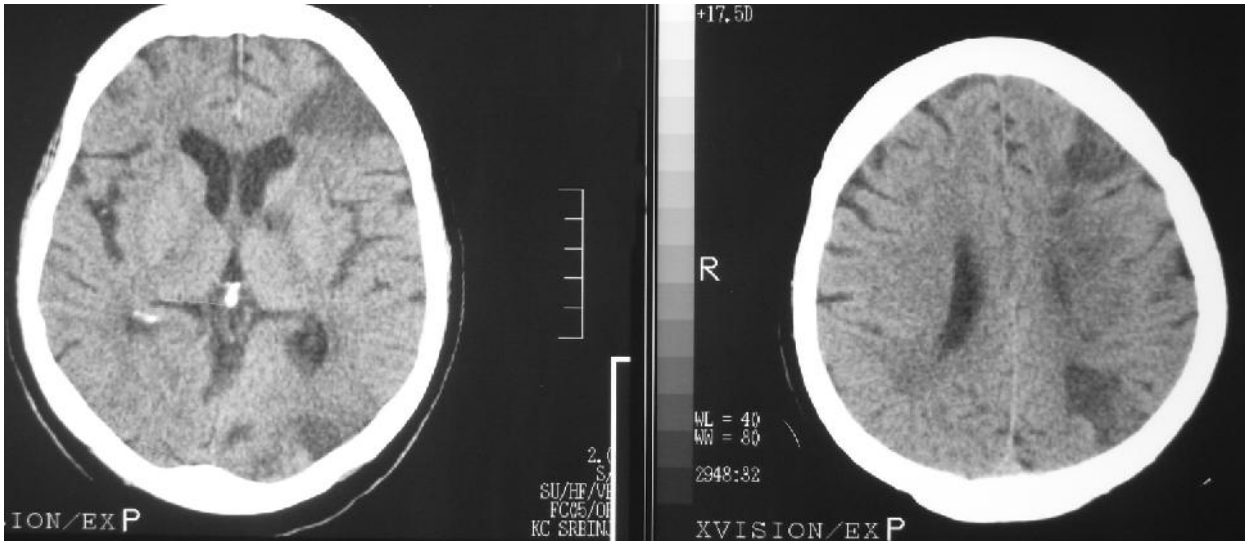
Прилог 16. И.Б. 768 – 01 ♀

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са десне стране)



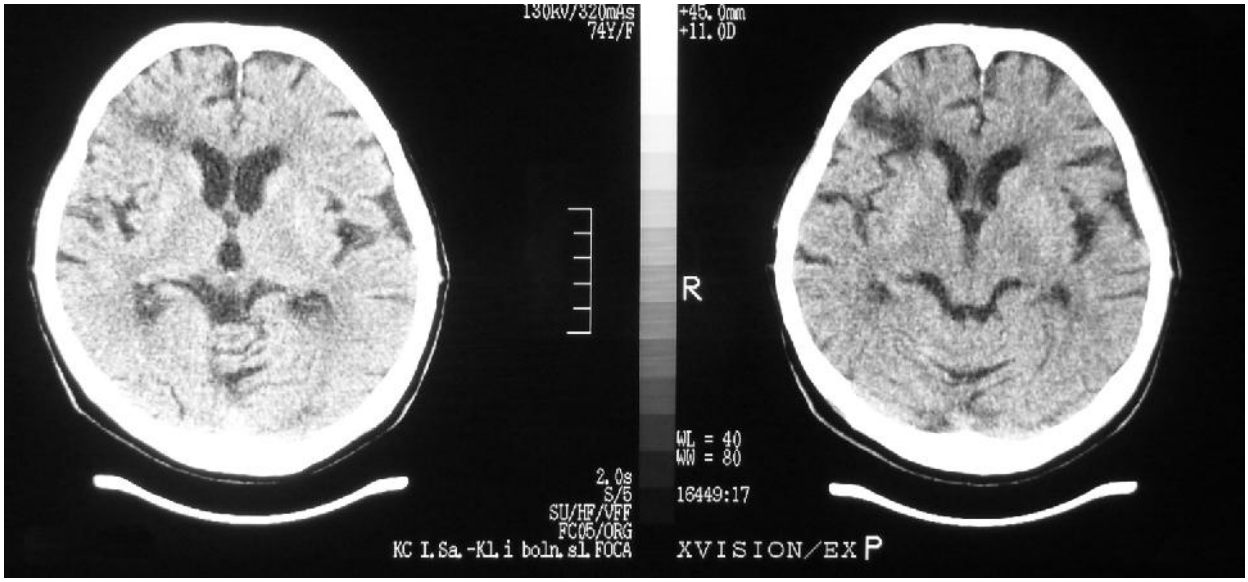
Прилог 17. И.Б. 156-12 ♀

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



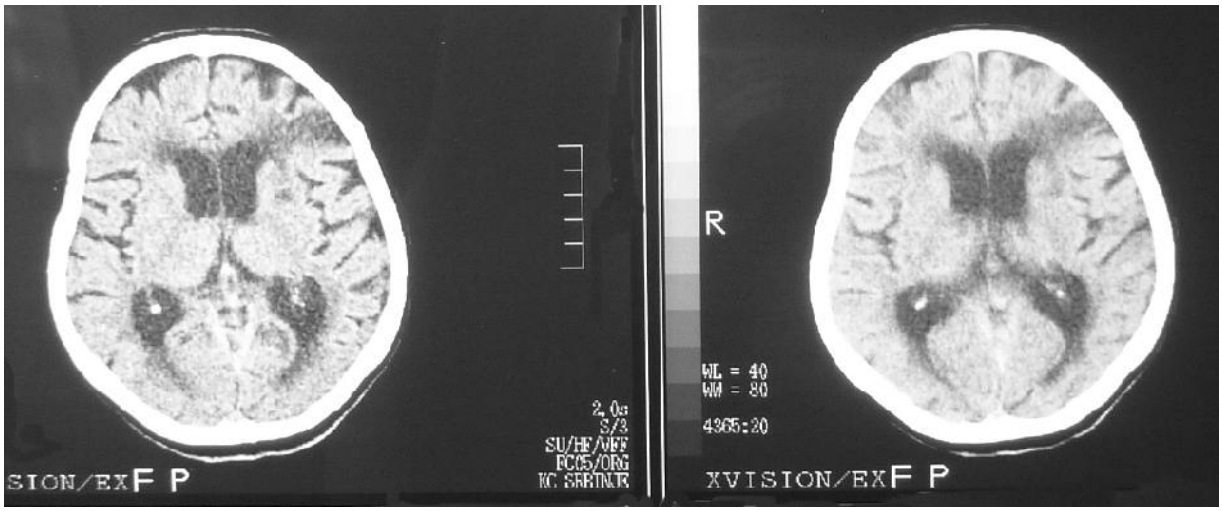
Прилог 18. И.Б. 644-00 ♀

(КТМ: Инфаркт предње и задње кортикалне граничне области са леве стране)



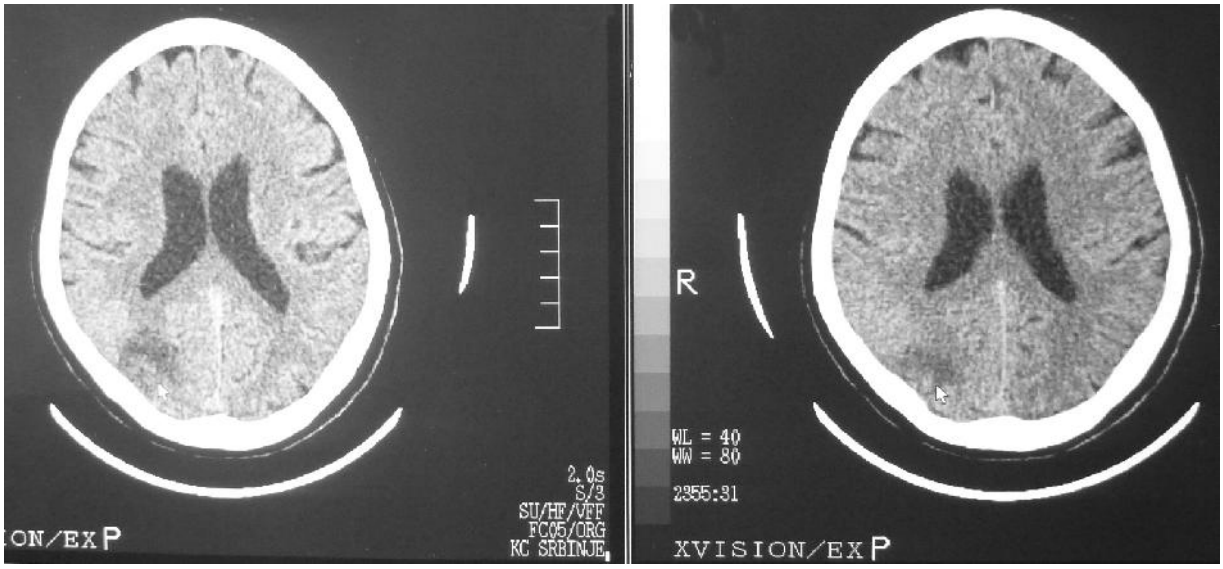
Прилог 19. И.Б. 338-10 ♀

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са десне стране)



Прилог 20. И.Б. 284-01 ♀

(КТМ: Инфаркт мозга предње кортикалне граничне области са леве стране)



Прилог 21. И.Б. 809-05 ♀

(КТМ: Инфаркт мозга задње кортикалне граничне области са десне стране)