

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD



Aleksandra Lučić Prokin

**PROCENA CEREBRALNE AUTOREGULACIJE
PRIMENOM APNEA TESTA KOD BOLESNIKA
SA SIMPTOMATSKOM KAROTIDNOM
STENOZOM PRE I POSLE KAROTIDNE
ENDARTEREKTOMIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Novi Sad, 2015. godine



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**PROCENA CEREBRALNE AUTOREGULACIJE
PRIMENOM APNEA TESTA KOD BOLESNIKA
SA SIMPTOMATSKOM KAROTIDNOM
STENOZOM PRE I POSLE KAROTIDNE
ENDARTEREKTOMIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Petar Slankamenac

Prof. dr Pavle Kovačević

Kandidat:

Asist. dr Aleksandra Lučić Prokin

Novi Sad, 2015. godine

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Medicinski Fakultet

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandra Lučić Prokin
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Petar Slankamenac, redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu Prof. dr Pavle Kovačević, redovni profesor na Katedri za hirurgiju, kardiohirurgiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Procena cerebralne autoregulacije primenom apnea testa kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom pre i posle karotidne endarterektomije
Jezik publikacije: JP	srpski/latinica
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9/ stranica 83 / slika 7/ grafikona 9/ tabela 12/ referenci 155)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina, Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Karotidna stenozna; Karotidna endarterektomija; Transkranijalna Dopler ultrasonografija; Vazomotorni sistem; Apnea; Prognoza
UDK	UDK: 616.831-005.4:616.133-004.6]-07(043.3)
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad.
Važna napomena: VN	

<p>Izvod: IZ</p>	<p>TCD apnea test kao neinvazivna i bezbedna neuroultrasonografska metoda pruža korisne informacije o vazomotornoj reaktivnosti (VMR) u procesu indirektnog sagledavanja funkcionisanja moždane autoregulacije. Vazomotorna reaktivnosti podrazumeva sposobnost dilatacije ili konstrikcije moždanih arteriola nastale kao odgovor na određeni vazoaktivni stimulus, najčešće ugljen dioksid. Cilj ove doktorske disertacije bio je ispitivanje i analiziranje promene karotidne hemodinamike kod bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom (IMU) ili tranzitornim ishemijskim atakom (TIA) i simptomatskom karotidnom stenozom u preoperativnom i tromesečnom postoperativnom periodu, kao i procena revaskularizacionog efekta karotidne endarterektomije (KEA). U istraživanje je uključeno 60 hospitalizovanih bolesnika koji su doživeli prvi IMU i TIA u zoni vaskularizacije arterije cerebri anterior (ACA) i arterije cerebri medije (ACM), svi sa karotidnom stenozom, ACI $\geq 70\%$. Bolesnici su bili hospitalizovani na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Vojvodine, Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine i Klinici za vaskularnu hirurgiju, u Novom Sadu. U odnosu na kliničke manifestacije bolesnici su podeljeni u tri grupe: bolesnici sa TIA i amaurosis fugax, sa parcijalnim infarktom u zoni ACA ili ACM i sa lakunarnim infarktom. Istraživanje je analiziralo uticaj promenljivih i nepromenljivih vaskularnih faktora rizika na pojavu IMU i TIA, ali i na VMR, procenjivanu kroz indeks zadržavanja daha (Breath Holding Index, BHI) ipsilateralno i kontralateralno u odnosu na karotidnu stenozu. Analizirana je povezanost stepena karotidne stenozе sa vrednostima BHI preoperativno, povezanost BHI sa težinom kliničke slike, uticaj kolateralnog krvotoka na VMR, distribucija BHI u pojedinim tipovima IMU i TIA kao i komparacija BHI u pre i u postoperativnom periodu od 30 i 90 dana. Na osnovu sprovedenog istraživanja, došlo se do zaključaka da je redukovana VMR preoperativna karakteristika karotidne stenozе ipsilateralno kao i karakteristika različitih tipova IMU i TIA ipsilateralno; postoji negativna korelacija između stepena karotidne stenozе i BHI vrednosti. Nije potvrđena hipoteza da veći broj razvijenih kolateralnih puteva uslovljava očuvanu VMR; utvrđena je pozitivna korelacija između BHI vrednosti u preoperativnom i postoperativnom periodu; redukovana VMR ima negativan uticaj na težinu kliničke slike. Prepoznavanje vrednosti TCD apnea testa, koji se može koristiti kao komplementarna metoda drugim vazoaktivnim testovima u praćenju karotidne hemodinamike, od posebne je važnosti neurologu i vaskularnom hirurgu. Time bi se doprinelo daljoj evaluaciji mehanizma nastanka IMU, planiranju terapijskog pristupa i determinisanju prognoze operisanih bolesnika. Činjenica da većina neuroloških odeljenja poseduje TCD aparat, apnea test postaje dostupan svakom neurologu u kliničkom radu, posebno u našim uslovima, kada se do drugih drugih, skupljih metoda, teško stiže ili nam ostaju nedostižne.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>06. 04. 2011.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	<p>06.11.2015.</p>

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: Prof. dr Ivana Divjak / redovni profesor / specijalista neuropsihijatrije, uža naučna oblast neurologija / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad</p> <p>član: Prof. dr Janko Pasternak / vanredni profesor / specijalista hirurije, uža naučna oblast vaskularna hirurgija/ Katedra za hirurgiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za vaskularnu hirurgiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad</p> <p>član: Prof. dr Zagorka Jovanović / redovni profesor / specijalista neuropsihijatrije, uža naučna oblast neurologija / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Srbije, Beograd</p> <p>član: Prof. dr Mirjana Jovićević / redovni profesor / specijalista neuropsihijatrije, uža naučna oblast neurologija / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad</p> <p>član: Prof. dr Tamara Žikić Rabi / vanredni profesor / specijalista neurologije / Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu / Klinika za neurologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad.</p>
---	---

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD tesis
Author: AU	Aleksandra Lucic Prokin
Mentor: MN	Prof. dr Petar Slankamenac Prof. dr Pavle Kovacevic
Title: TI	Evaluation of cerebral autoregulation by application of apnea test in patients with symptomatic caroid stenosis before and after carotid endarterectomy
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English /Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljko 3

Physical description: PD	
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	Carotid Stenosis; Endarterectomy, Carotid; Ultrasonography, Doppler, Transcranial; Vasomotor System; Apnea; Prognosis
UC	UDK: 616.831-005.4:616.133-004.6]-07(043.3)
Holding data: HD	Library of School Medicine, Serbia, 21000, Novi Sad
Note: N	

<p>Abstract: AB</p>	<p>TCD apnea test, as a noninvasive and safe neuroultrasonographic method, provides useful information about vasomotor reactivity (VMR) in the indirect evaluation of cerebral autoregulation. Vasomotor reactivity is the ability of cerebral arterioles to constrict or to dilate in response to a vasoactive stimulus, mainly carbon dioxide. The aim of this doctoral thesis was to investigate and analyze changes in carotid hemodynamics in patients with ischemic stroke (IS) or transient ischemic attack (TIA) and symptomatic carotid stenosis in the preoperative and three-month postoperative period as well as the assessment of revascularisation effect of carotid endarterectomy (CEA). The study included 60 hospitalized patients who experienced a first ischemic stroke or TIA in the vascularisation area of anterior cerebral artery (ACA) and middle cerebral artery (MCA), all with carotid stenosis $\geq 70\%$ ACI. Patients were hospitalized at the Clinic of Neurology, Clinical Center of Vojvodina, Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Cardiovascular Diseases and the Department of Vascular Surgery in Novi Sad. Considering clinical manifestations of stroke, the patients were divided into three groups: patients with TIA and amaurosis fugax, with partial infarction in area ACA or ACM and with lacunar infarct. The study analyzed the impact of variable and unvariable vascular risk factors on the incidence of ischemic stroke and TIA, but also on VMR, evaluated through Breath Holding Index (Breath Holding Index, BHI) on the ipsilateral and contralateral side from carotid stenosis. We analysed the correlation between the degree of carotid stenosis with preoperative values of BHI, BHI correlation to the severity of clinical findings, the impact of collateral circulation to the VMR, distribution of BHI in certain types of ischemic stroke and TIA as well as comparison of BHI in the pre and postoperative period of 30 and 90 days. On the basis of this research came the conclusion that reduced VMR is characteristic of ipsilateral carotid stenosis in preoperative period as well as number of developed collateral characteristics of different types of ipsilateral ischemic stroke and TIA; there is a negative correlation between the degree of carotid stenosis and BHI values. The hypothesis that the greater pathways causes preservation of VMR was not confirmed, while the positive correlation between BHI values in the preoperative and postoperative period was established. Reduced VMR has a negative impact on the degree of clinical picture severity. Recognizing the importance of TCD apnea test method, that can be used as a complementary method to other vasoactive tests in monitoring of carotid hemodynamics, is of special importance to the neurologists and vascular surgeons. This would contribute to the further evaluation of mechanism of ischemic stroke, planning of therapeutic approach and determining the prognosis of treated patients. The fact that most of neurological department has TCD device, apnea test becomes available to every neurologist in clinical work, especially in our conditions, when other methods remain unattainable.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>06. 04. 2011.</p>
<p>Defended: DE</p>	<p>06.11.2015.</p>
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: Prof. dr Ivana Divjak member: Prof. dr Janko Pasternak member: Prof. dr Zagorka Jovanovic</p>

Mojim devojčicama, Lenki i Dunji...

*Zahvaljujem se poštovanim mentorima, Prof. dr. Petru Slankamencu i Prof. dr
Pavlu Kovačeviću, koji su svojim idejama, profesionalnom i ličnom podrškom,
pomogli u realizaciji ovog istraživanja.*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Etiologija i tipovi ishemijskog moždanog udara	2
1.2. Anatomija krvnih sudova mozga	3
1.2.1. Kolateralna cirkulacija mozga	5
1.2.2. Građa i inervacija krvnih sudova mozga	7
1.3. Fiziologija moždane hemodinamike	8
1.3.1. Moždana autoregulacija	10
1.3.2. Vazomotorna reaktivnost i Transkranijalni Dopler	14
1.4. Vazomotorna reaktivnost u karotidnoj bolesti	18
1.5. Ultrazvučno ispitivanje moždane cirkulacije.....	20
1.5.1. Fizički principi	20
1.5.2. Tehnika ispitivanja Transkranijalnim Doplerom	21
1.5.3. Klinička primena Transkranijalnog Doplera	23
1.6. Karotidna hirurgija.....	23
1.6.1. Preporuke za karotidnu endarterektomiju	25
1.6.2. Rekonstrukcija karotidne arterije	26
1.6.3. Akutne i hronične komplikacije karotidne endarterektomije.....	28
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA	30
2.1. Ciljevi istraživanja	30
2.2. Osnovne hipoteze od kojih se u istraživanju polazi	30
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA	31
3.1. Ispitanici.....	31
3.2. Metode istraživanja	32
3.3. Statistička analiza podataka	35
4. REZULTATI.....	36

5. DISKUSIJA	56
6. ZAVRŠNI KOMENTAR.....	67
7. ZAKLJUČCI.....	68
8. LISTA SKRAĆENICA.....	69
9. LITERATURA	70

1. UVOD

Transkranijalni Dopler, TCD (Transcranial Doppler) neinvazivna je i pouzdana ultrazvučna dijagnostička metoda koja omogućava evaluaciju intrakranijalne moždane cirkulacije, trenutno merenje brzina strujanja krvi u moždanim arterijama i praćenje moždane hemodinamike. Dobijeni podaci prikazuju cirkulatorna dešavanja u stvarnom vremenu i komplementarni su strukturnim podacima koji potiču od drugih metoda slikovnog prikaza-neuroimidžing metoda¹⁻³.

Jedno od dijagnostičkih područja TCD-a, podrazumeva praćenje i procenu moždane autoregulacije i sposobnost prilagođavanja moždanog krvotoka delovanju različitih stimulusa³. Procena moždane autoregulacije vrši se merenjem moždane vazomotorne reaktivnosti (VMR). Definicija VMR podrazumeva sposobnost dilatacije ili konstrikcije moždanih arteriola nastale kao odgovor na određeni vazoaktivni stimulus, najčešće ugljen dioksid (CO₂). Krvni sudovi su izuzetno osetljivi na promene parcijalnog pritiska ugljen dioksida (PaCO₂). Povećana koncentracija PaCO₂ u krvi, uzrokuje vazodilataciju arteriola i povećanu brzinu strujanja krvi (Blood Flow Velocity-BFV), u velikim, insoniranim arterijama, dok smanjena koncentracija PaCO₂, dovodi do arteriolarne vazokonstrikcije i smanjenja BFV. Hiperventilacija i hipoventilacija, zadržavanje daha (Breath Holding), upotreba medikamenata (acetazolamid), indukuju promene u moždanom protoku, koje su posredovane delovanjem CO₂ (nivo dokaza B, stepen preporuke II-III)⁴⁻⁶.

Putem TCD ispitivanja dobijaju se direktne hemodinamske informacije o moždanoj cirkulaciji na globalnom i lokalnom nivou. Osnovna prednost TCD-a zasniva se na neinvazivnosti, jednostavnosti izvođenja, mogućnosti ponavljanog merenja uz relativno male troškove izvođenja. Tehnološki složenije metode slikovnog i dinamičkog prikaza moždane cirkulacije i hemodinamike, poseduju visoku prostornu rezoluciju, ali i invazivnost i izloženost jonizujućem zračenju, što ograničava njihovu širu i svakodnevnu primenu u kliničkom radu^{3,5,7}.

Nedostaci TCD-a odnose se na činjenicu da je operater-zavisna metoda koja zahteva trodimenzionalno poznavanje anatomije moždane cirkulacije i izvršnu manuelnu tehniku. TCD ne prikazuje morfologiju krvnih sudova već samo hemodinamski spektar, što je čini tzv. "slepom" metodom. U 10-15% slučajeva postoje i tehničke poteškoće, koje podrazumevaju zadebljale koštane temporalne prozore (zbog hiperostoze), posebno kod starijih osoba, osoba crne i žute rase i kod ženskog pola^{3,8}.

1.1 Etiologija i tipovi ishemijskog moždanog udara

Akutni ishemijski moždani udar (IMU) definiše se kao fokalni ili globalni poremećaj moždane funkcije koji nastaje naglo, posledica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom i traje duže od 60 minuta. IMU zauzima treće mesto uzroka smrti, posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, dok je vodeći uzrok invaliditeta u razvijenim zemljama. U Evropskim zemljama, incidenca raste sa godinama starosti, dok se specifična stopa mortaliteta udvostručava na svakih deset godina, posle 55. godine života. Najveći stepen mortaliteta prisutan je u prvih mesec dana bolesti i iznosi 22,9%. Osobe muškog pola češće oboljevaju (57%), dok se veći procenat smrtnog ishoda (62%) registruje kod ženskog pola, što se objašnjava njihovim dužim životnim vekom⁹⁻¹¹. U našoj zemlji, IMU predstavljao je prvi uzrok smrtnog ishoda kod ženskog pola, u 2003. godini, dok je u 2009. godini bio na drugom mestu, od ukupnog broja smrtnih ishoda⁹.

Faktori rizika koji doprinose nastanku IMU, a podložni korekciji jesu sledeći: arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipidemija, pušenje, gojaznost. Svojim delovanjem dovode do strukturnih i hemodinamskih promena ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih sudova. Uz prisustvo i nekorektivnih faktora rizika (starost, pol, rasna i etnička pripadnost, hereditarno opterećenje za cerebrovaskularnu bolest), omogućen je nastanak i progresija aterosklerotskog procesa na krvnim sudovima. Na ovaj način stvaraju se uslovi za nastanak tromba koji kritičnom stenozom ili okluzijom, smanjuje protok krvi ili postaje izvor arterijsko-arterijske embolizacije^{9, 12, 13}.

Klasifikacija IMU nastala je nakon saznanja o različitim etiopatogenetskim mehanizmima, a u cilju preciznije dijagnostike i terapijskog pristupa ovom oboljenju. Podtipovi IMU klasifikuju se prema dva postojeća modela: kliničko-topografskog i etiološkog. Prvi klasifikacioni model, OCSP (The Oxfordshire Community Stroke Project) podrazumeva kliničke znake, veličinu i lokalizaciju zahvaćenog vaskularnog područja, dok se drugi, TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) odnosi na etiološke mehanizme i dijagnostičku evaluaciju IMU. TOAST klasifikaciju čini pet podtipova IMU: aterotrombotični, kardioembolijski, lakunarni, MU ređeg, poznatog uzroka i MU nepoznatog uzroka (kriptogeni). Različite studije podrazumevaju različitu zastupljenost pojedinih podtipova IMU. Vemmos i sar. (Athens Stroke Registry) beleže kardioembolijski podtip kao najzastupljeniji (32%), drugi autori na prvo mesto uvrštavaju aterotrombotični (38%), na drugo kardioembolijski (25%), dok su ostali podtipovi u manjoj meri zastupljeni¹⁴⁻¹⁷.

Savremeni tehnološki razvoj dijagnostičkih neuroimidžing metoda, doprineo je formiranju nove definicije tranzitornog ishemijskog ataka (TIA). Aktualna definicija TIA podrazumeva kratku epizodu neurološke disfunkcije koja je uzrokovana fokalnom ishemijom mozga, kičmene moždine ili retine, najčešćeg trajanja do 60 minuta, uz nepostojanje tkivne lezije utvrđene na DWI-MR (Diffusion Weighted Imaging) mozga^{10,18,19}. Najčešći patofiziološki mehanizmi TIA jesu ateroskleroza velikih krvnih sudova (23-38%) i kardioembolizacija (11,5%). Budući da bolesnici sa TIA predstavljaju heterogenu grupu u pogledu kliničkih simptoma, faktora rizika i podležuće patološke osnove, razvijeni su različiti modeli za procenu rizika za razvoj IMU. Prethodne studije dokumentovale su TIA kao izraženog prediktora IMU u periodu od 90 dana od pojave prvih neuroloških simptoma sa rizikom od 9,5-14,6%²⁰⁻²². Prema drugim autorima, rizik za nastanak IMU u prvih 30 dana od pojave TIA iznosi 9,7% ili čak 10%, u prvih 48h od pojave prvih neuroloških simptoma^{9, 23, 24}.

Bolesnici sa TIA i signifikantnom karotidnom stenozom, pokazali su najveću stopu rizika za nastanak IMU (4,0% u prvih 7 dana, 12,6% u 30 dana i 19,2% u 3 meseca)^{25, 26}. Skoro polovina svih IMU javlja se u prvih 24h sedmodnevnog perioda od nastanka TIA. Prema najnovijim smernicama Evropskog vaskularnog društva, kod ovih bolesnika se preporučuje rana hirurška intervencija karotidne stenozе, dok se u Velikoj Britaniji zagovara intervencija u roku od 48 sati od početka simptoma TIA²⁷⁻²⁹.

1.2. Anatomija krvnih sudova mozga

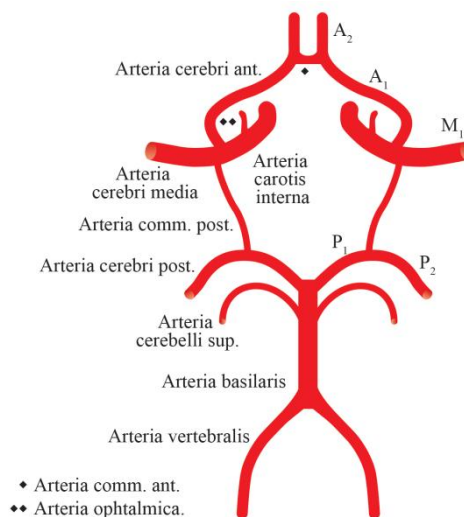
Moždani krvni protok odvija se kroz kompleksan arterijski cirkulatorni sistem koji čine dva parna arterijska stabla: karotidni (prednji) i vertebro-bazilarni (zadnji), sa granicom koja spaja temenopotiljačnu brazdu (*sulcus parietooccipitalis*) i mamilarna tela (*corpora mamillaria*). U fiziološkim uslovima, oba vaskularna sistema imaju podjednak pritisak, stvarajući uslove za tzv. hemodinamsku ravnotežu³⁰.

Karotidni vaskularni sistem svojim bočnim i završnim granama, vaskularizuje veći deo hemisfera velikog mozga (osim potiljačnog i donje strane slepoočnog režnja) i međumozak (*thalamus, corpora geniculata, epithalamus, hypothalamus, subthalamus*). Ovaj sistem čine desna i leva unutrašnja karotidna arterija, ACI (*a. carotis interna*) koje se odvajaju najčešće bočno od zajedničke karotidne arterije, ACC (*a. carotis communis*), u visini četvrtog vratnog pršljena. Prema anatomskoj nomenklaturi, ACI se sastoji od četiri segmenta (cervikalni i tri kranijalna) i završava se sledećim završnim granama: prednja moždana

arterija, ACA (*a. cerebri anterior*) i srednja moždana arterija, ACM (*a. cerebri media*). Pre završnog grananja ACI, a po izlasku iz karotidnog sifona, odvaja se oftalmička arterija, AO (*a. ophthalmica*) i zadnja komunikantna arterija, AComP (*a. communicans posterior*). AO čini važnu anastomozu sa granama spoljašnje karotidne arterije, ACE (*a. carotis externa*), dok AComP čini anastomozu sa arterijama vertebro-bazilarnog sliva³¹⁻³³.

Vertebro-bazilarni sistem vaskularizuje delove slepoočno-potiljačnih režnjeva velikog mozga, mali mozak, vratni deo kičmene moždine, moždano stablo, zadnji deo talamusa i tvrdu opnu (*dura mater*) zadnje lobanjske jame. Ovaj sistem grade leva i desna vertebralna arterija, AV (*a. vertebralis*) koje se odvajaju od početnog dela potključne arterije, AScl (*a. subclavia*). Anatomsko-topografska podela obe AV podrazumeva četiri segmenta (tri ekstrakranijalna i jedan intrakranijalni), koji nadalje formiraju bazilarnu arteriju, AB (*a. basilaris*), završavajući se sa dve zadnje moždane arterije, ACP (*aa. cerebri posteriores*)³⁰⁻³³.

Britanski anatom, *Sir Thomas Willis* (1621-1675.) opisao je poligonalnu anastomotičnu tvorevinu na bazi mozga, koja povezuje karotidni i vertebro-bazilarni sistem, kao i oba unutrašnja karotidna sistema međusobno. Prednje ivice ovog Wilisovog šestougla (*circulus arteriosus Willisii*) grade obe ACA, međusobno povezane preko ACoA, dok zadnje ivice grade obe ACP, koje su preko AComP, povezane sa stablom karotidnog vaskularnog sistema³⁰⁻³³ (Slika 1.).



Slika 1. Anatomska konfiguracija arterija Wilisovog šestougla

(modifikovano po Valdueza i sar)³⁴

Willisov šestougao čine tri glavne moždane arterije (ACA, ACM i ACP) koje se dalje granaju na kortikalne i parenhimatozne arterije. Kortikalne arterije se nalaze na površini mozga i stvaraju površinske vaskularne spletove koji se međusobno anastomoziraju i

vaskularizuju koru velikog mozga i subkortikalnu belu masu. Okružene cerebrospinalnom tečnošću, od njih polaze manje penetrantne arteriole koje leže u *Virchow-Robin*-ovom prostoru i strukturno čine vezu između kortikalnih i parenhimatoznih arteriola. Penetrantne arteriole postaju parenhimatozne nakon prodora u moždano tkivo, gde bivaju okružene tzv. astrocitnim nožicama i neuronima. Parenhimatozne arteriole predstavljaju sastavni deo moždane mikrocirkulacije, poznate kao neurovaskularna jedinica. Ove arteriole vaskularizuju bazalne ganglije, medumozak i unutrašnju čauru (*capsula interna*) i predstavljaju funkcionalno završne arterije, jer na svom putu ne primaju niti daju anastomotične grane. Okluzija neke od ovih arterija može uzrokovati značajni pad krvnog protoka i pojavu infarkta okolnog moždanog tkiva^{30, 31, 33}.

Arteriole, kapilari i venule su intraparenhimski krvni sudovi, smešteni u sivoj moždanoj masi. Čelije koje čine glatku muskulaturu arteriola omogućavaju reagovanje na različite stimulse mehanizmom vazokontrikcije ili vazodilatacije, regulišući moždani krvni protok regionalno i difuzno.

Granična vaskularna područja (border zone) jednog ili dva velika krvna suda ne poseduju dobro razvijene anastomoze i imenuju se kao „zadnje livade“. Kortikalno područje „zadnjih livada“ odnosi se na granicu vaskularizacije između ACA/ACM i ACM/ACP, dok se duboko područje nalazi između kortikalnih i penetrantnih grana unutar ACM ili između kortikalnog vaskularnog sistema ACA i ACM, u beloju masi. U karotidnoj bolesti, ova područja najteže su pogođena ishemijsko—hipoksijskim procesom. Usled hemodinamskog poremećaja, pada sistemskog krvnog pritiska i karotidne mikroembolizacije, veliki doprinos razvoju IMU ima i nedovoljno funkcionisanje kolateralne cirkulacije^{32, 35, 36}.

1.2.1. Kolateralna cirkulacija mozga

Pored glavnih moždanih arterija kao vaskularnih snabdevača, mozak poseduje i kolateralnu mrežu krvnih sudova sa ulogom stabilizacije krvnog protoka. U određenim funkcionalno—zahtevnim stanjima, kada ekstrakranijalne ili veće intrakranijalne arterije postanu stenozirane ili okludirane, Willisov šestougao omogućava preraspodelu krvotoka. Dok su neke od arterija "anatomski potentne", ostale predstavljaju „potencijalne anastomozne veze“ i aktiviraju se samo u ishemijskim uslovima³⁷. Svojim velikim kolateralnim kapacitetom, mozak je u stanju da kompenzuje smanjenje krvnog protoka kod jednostrane karotidne stenozе ili okluzije, odnosno da preusmeri protok krvi iz suficijentnih regiona u zone kompromitovane cirkulacije^{38, 39}.

Pojedine interarterijske anastomoze aktiviraju se zbog novonastale razlike u pritiscima krvi između irigacionih sistema okludirane i susedne normalne arterije. Veliki uticaj imaju i metabolički faktori nastali u hipoksijskom području, stvarajući vazodilataciju i hiperemiju. Ovaj proces dovodi do povećanja širine anastomotičnog krvnog suda i, uz mogućnost obrnutog protoka krvi, pruža kolateralnu podršku između prednjeg i zadnjeg vaskularnog sistema^{32, 37}.

Postoje ekstrakranijalna i intrakranijalna kolateralna mreža krvnih sudova:

1. Ekstrakranijalne anastomoze čine pojedine grane ACE koje se ne nalaze u intrakranijalnom prostoru, dok cervikalne anastomoze čine grane AV, *a. subclaviae* i ACE, a nakon okluzije jedne od njih.

2. Intrakranijalne anastomoze dele se na primarne i sekundarne.

Primarni kolateralni put podrazumeva:

— kratke intrakranijalne anastomoze unutar bazalnih arterija Wilisovog šestougla (ACA, ACM i ACP) desne i leve hemisfere formirajući cirkulatornu mrežu koja obezbeđuje interhemisferičnu cirkulaciju,

Sekundarni kolateralni putevi:

a) leptomeningealne ili pijalne anastomoze (termino-terminalni spojevi završnih grana ACA, ACM i ACP na površini mozga,) odgovorne su za redistribuciju protoka u slučaju stenozе ili okluzije distalnih arterija Wilisovog šestougla,

b) orbitalni pleksus koji povezuju grane ACI i ACE gde se anastomoziraju:

—*a. angularis* (iz ACE) i *a. dorsalis nasi* (iz AO),

—*a. infraorbitalis* (iz *a. maxillaris*, ACE) i *arcus palpebralis inferior* (iz AO),

—*a. supratrochlearis* (iz *a. lacrimalis*, AO) i grane *a. temporalis superficialis* i *a. maxillaris*, (ACE),

c) duralne (povezuju grane ACE, ACI i AV, od kojih je najvažniji spoj između *a. meningicae mediae* (iz ACE) i *a. lacrimalis* (iz ACI),

d) tektalni pleksus koji anastomozira supratentorijalnu granu ACP sa infratentorijalnom granom gornje cerebelarne arterije (*a. cerebellaris superior*)

e) *rete mirabile caroticum* koji povezuje ACI sa ACE^{30, 32, 37-40}.

Funkcionalna efikasnost kolateralne cirkulacije zavisi od: broja i širine aktiviranih anastomoza, stanja krvnih sudova (ateroskleroza, vaskularne varijacije, anomalije), od brzine nastanka okluzije (tromboza ili embolija), sistemskog arterijskog pritiska, volumena i viskoziteta krvi kao i od kontraktilne snage srca^{32, 37}.

Pravilnu anatomsku konfiguraciju Willisovog arterijskog šestougla, poseduje samo 18-54% osoba. Hipoplazija A₁ segmenta ACA sreće u 0,1-8%, dok je fetalna varijacija ACP najčešća pojava (kod 15-32% zdravih osoba), kada ista potiče iz ACI, a ne i AB. AComP je u 1% slučajeva aplastična, a u 13,2%-hipoplastična^{41,42}.

1.2.2. Građa i inervacija krvnih sudova mozga

Struktura zida moždanih arterija i arteriola sastoji se od tri koncentrična sloja: unutrašnji sloj je tunika intima, sastavljen od jednog sloja endotela i subendotelnog prostora koji čine glatke mišićne ćelije, elastična i kolagena vlakna. Prema sledećem sloju nalazi se razvijena lamina elastika interna koja predstavlja prelaz ka tuniki mediji. Tunika medija je srednji i najdeblji sloj arterijskog zida sa slojevito raspoređenim glatkim mišićnim ćelijama, bogatih miofibrilima, uz malo elastina i kolagenih vlakana. Tunika adventicija periferni je omotač koji sadrži fibroblaste bogate kolagenim i elastičnim fibrilama, nervna vlakna (u velikim i malim kortikalnim arterijama) i mastocyte sa granulama serotonina, heparina i histamina (u parenhimatoznim arteriolama i kapilarima). Za razliku od ostalih arterija, moždane arterije nemaju laminu elastiku eksternu, imaju manje elastičnih vlakana u tunici mediji i tanku tuniku adventiciju^{30,32}.

Kapilarna mreža poseduje samo endotelni sloj, bez sloja glatkih mišićnih ćelija čime regulacija kapilarnog krvnog protoka, zavisi od arteriolarnog. Uloga venskog sistema u regulaciji i održavanju cerebrovaskularnog otpora je ograničena, obzirom da ovaj sistem ne menja svoj dijametar pri promeni krvnog protoka^{30,32,43}.

Sledeća dva neurovaskularna sistema poseduju važnu ulogu u regulaciji moždanog krvnog protoka. Prvi, spoljašnji, zasniva se na simpatičkoj i parasimpatičkoj autonomnoj inervaciji velikih i malih moždanih arterija, nešto manje zastupljenoj u kortikalnim, a nepostojećoj u penetrantnim arteriolama. Perivaskularna inervacija kortikalnih krvnih sudova potiče od perivaskularnih nerava iz oba autonomna (gornji cervikalni, sfenopalatinalni) i senzornog gangliona (trigeminalni ganglion). Simpatička vlakna dovode do vazokonstrikcije, putem norepinefrina i neuropeptida Y kao primarnih neurotransmitera, dok parasimpatička vlakna uzrokuju vazodilataciju, putem acetilholina, vazoaktivnog intestinalnog polipeptida (VIP), azot oksida (NO). Stimulacijom trigeminalnog gangliona oslobađa se supstanca P i kalcitonin-gen-vezujući peptid (Calcitonin-Gene-Related Peptide-CGRP), koji dovode do vazokonstrikcije i povišenja regionalnog krvnog protoka^{30,32,44}. U stanju akutne hipertenzije gde je autoregulacioni odgovor narušen, simpatička stimulacija značajno smanjuje moždani

krvni protok sa ciljem podizanja gornje granice autoregulacione krive. NO pomera autoregulacionu krivu ka nižim vrednostima krvnog pritiska i ima zaštitnu ulogu tokom moždane ishemije, uzrokujući povećanje protoka krvi^{32, 44, 45}.

Drugi, unutrašnji neurovaskularni sistem odnosi se na parenhimatoznu cirkulaciju koja dobija inervaciju iz subkortikalnih neurona: *locus coeruleus*, *nn. raphe*, međumozga. Smatra se da ovaj tip inervacije ne ispoljava dovoljan vaskularni efekat na parenhimatozne arteriole, te ulogu u regulaciji krvnog protoka, dodatno preuzimaju okolni astrociti delujući preko kalcijumovih jona i drugih vazoaktivnih činilaca^{32, 44}.

Odgovor pojedinih arterija i arteriola funkcionalno je različit i zavisi od vrste neurotransmitera i gustine receptora oko krvnog suda. Tako, reakcija na serotonin i noradrenalin veća je u karotidnom u odnosu na vertebro-bazilarni sliv što može uticati na stepen vazokonstrikcije ili vazodilatacije, odnosno moždanu hemodinamiku u pojedinim vaskularnim teritorijama³².

1.3. Fiziologija moždane hemodinamike

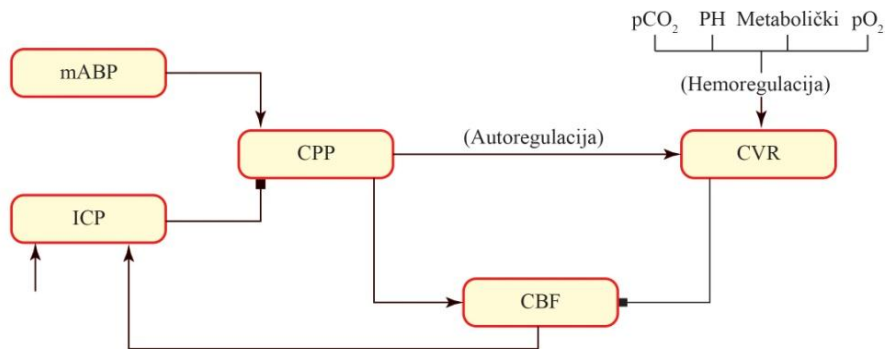
Za svoje funkcionisanje, ljudski mozak koristi 15-20% ukupne količine kiseonika i glukoze iz krvi, u jedinici vremena. Prosečna količina krvnog protoka kod odrasle osobe iznosi 50 mL/100gr tkiva/min, odnosno 900-1100 mL/min, što iznosi 15% minutnog volumena srca u mirovanju (5000 mL/min)^{46, 47}.

Moždana hemodinamika definisana je pomoću tri parametra: moždani perfuzioni pritisak, CPP (Cerebral Perfusion Pressure), cerebrovaskularni otpor, CVR (Cerebrovascular Resistance) i količina protičuće krvi, CBF (Cerebral Blood Flow). Moždani protok krvi (CBF) kao vitalni i dobro regulisan proces, matematički je predstavljen odnosom između perfuzionog pritiska (CPP) i cerebrovaskularnog otpora (CVR). CPP predstavlja razliku između srednjeg arterijskog pritiska, ABP (Average Blood Pressure) i intrakranijalnog pritiska, ICP (Intracranial Pressure). U fiziološkim uslovima, gde je intrakranijalni pritisak nizak, CPP je u potpunosti definisan promenama ABP, dok CVR zavisi od prečnika arteriola.

$$CBF = \frac{ABP - ICP}{CVR} = CPP / CVR$$

Ukoliko dođe do promene CPP, CBF se održava konstatnim i to promenom CVR. Taj mehanizam zavisi od konstrikcije ili dilatacije moždanih arteriola što uzrokuje povećanje ili

smanjenje CVR. Delovanje određenih vazoaktivnih činilaca (PaO_2 , PaCO_2 , pH, metabolički faktori) na arteriolarnom nivou, označava VMR i ima hemoregulacioni uticaj na CVR^{46, 48}. Povezanost između moždane autoregulacije, moždane VMR i ostalih hemodinamskih parametara prikazana je na slici (Slika 2.).



Legenda: mABP-srednji arterijski krvni pritisak; ICP-intrakranijalni pritisak; CPP-moždani perfuzioni pritisak; CBF-moždani krvni protok; CVR-cerebrovaskularna reaktivnost; →-ekscitacija; •-inhibicija.

Slika 2. Korelacija hemodinamskih parametara moždane autoregulacije

(modifikovano prema Ainslie i sar.)⁴⁹

Značajan uticaj na krvni protok i CVR, imaju različite dimenzije i tipovi arterija. Cirkulacija krvi se odvija po laminarnom ili aksijalnom tipu, gde je brzina protoka najveća u sredini krvnog suda. Za razliku od velikih krvnih sudova, gde je centralna struja krvnog toka na određenoj udaljenosti od zida koji pruža otpor, u manjim krvnim sudovima hemodinamika se ne odvija na ovakav način. Od svih delova cirkulacionog sistema, otpor je najveći u arteriolama. Arteriole i kapilari su prečnika od samo 8-50 μm i pružaju najveći otpor krvnom protoku. Promenom prečnika mehanizmom vazokonstrikcije ili vazodilatacije, arteriole i kapilari regionalno i difuzno regulišu moždani krvni protok i predstavljaju glavno mesto za regulaciju cerebrovaskularnog otpora, ali samo u funkcionalno zahtevnim stanjima^{48, 50, 51}.

U stanjima povećane potrebe za većom količinom krvi u unutrašnjem vaskularnom sistemu, započinje dilatacija kortikalnih arteriola uz koordinaciju penetrantnog arteriolarnog sistema. Smatra se da u ovom vazodilatatornom procesu, važnu ulogu imaju i astrociti, oslobađajući specifične vazoaktivne faktore (K^+ , Ca^{+2} ...) ^{46, 47}.

Ishemija mozga izaziva patofiziološke procese u kojima neuroni postaju osetljiviji na promene u odnosu na krvne sudove. Sa hemodinamskog aspekta, uloga kapilara i venula tada dolazi do izražaja zauzimajući mesto glavne komponente CVR. Arteriole su već dilatirane i time manje reaktivne na novonastale promene. Kapilari i venule izloženi su neregulisanom arterijskom pritisku i, uz niz ćelijskih i molekularnih procesa u krvno moždanoj barijeri

(Blood Brain Barrier), dolazi do pojave citotoksičnog edema. Edem deluje kompresivno na okolno tkivo što uzrokuje zatvaranje kapilara. Ovaj fenomen tzv. *hemodinamskog vodopada*, kompromituje perfuziju moždanog tkiva uzrokujući moždanu ishemiju^{45, 46, 46, 48}.

Ishemijski proces ima multifaktorijalan uticaj na moždanu cirkulaciju i moždani parenhim. Koordinacija ova dva departmana važna je za održavanje funkcije mozga u što dužem vremenskom periodu. Powers i sar. predložili su tri stadijuma koji opisuju stanje lokalnog hemodinamskog statusa, uzimajući u obzir sva tri hemodinamska parametra (CPP, CVR, CBF), kao i stepen ekstrakcije kiseonika, OEF (Oxygen Extraction Fraction).

Faza 0: U ovoj fazi, CPP i OEF su u granicama normalnih vrednosti, CBF nije povišen, dok je odgovor CVR na aplikovanje potentnog vazodilatatornog stimulusa—normalan.

Faza 1: Ova faza manifestuje se autoregulationom vazodilatacijom arteriola u cilju održavanja konstantnog regionalnog CBF, kada je CPP smanjen. Posledično, CVR raste, dok OEF ostaje normalna.

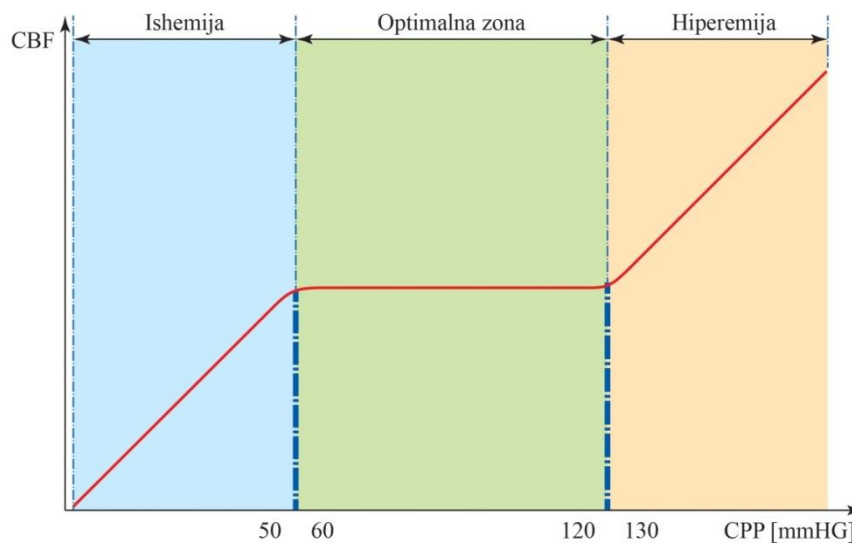
Faza 2: To je faza hemodinamskog „neuspeha“, gde je nadmašen autoregulationi kapacitet. Postoji povećanje OEF, dok CBF opada u odnosu na metabolizma kiseonika, CMRO₂ (Cerebral Metabolism Rate Of Oxygen). Ova faza naziva se "*miseria perfusion*" i odvija se u dve podfaze: oligemija (smanjen CBF, povećana OEF i normalan CMRO₂) i ishemija (smanjen CBF, povećan OEF i smanjen CMRO₂)^{50, 51}.

1.3.1. Moždana autoregulacija

Moždana cirkulacija bogata je snažnim autoregulationim mehanizmima, pomoću kojih se mozak štiti od ishemije i na taj način kompenzuje akutne i hronične promene CPP. Autoregulacija je prisutna u mnogim vaskularnim sistemima različitih organa, ali je posebno dobro razvijena u mozgu, najverovatnije zbog stalne metaboličke potrebe za hranljivim materijama. U patološkim stanjima, ovi mehanizmi mogu postati disfunkcionalni.

Autoregulationi mehanizam zasniva se na vazokonstrukciji arteriola pri porastu CPP, dok je pad CPP, praćen vazodilatacijom, uprkos velikim varijacijama CPP odnosno ABP (~50 do ~150mmHg). Obzirom na veliku osetljivost mehanizma autoregulacije, kada dođe do promena krvnog protoka ispod ili iznad navedenog raspona, autoregulacija postaje narušena i tada CBF direktno i linearno zavisi od ABP. Ukoliko vrednost sistemskog krvnog pritiska dostigne vrednost ispod donje granice autoregulacije (<50mmHg) za 50%, uz pad CBF za oko 30%, dolazi do kompenzatornog povećanja OEF za čak 90%, a sve u cilju sa održavanja

aerobne glikolize. U toj fazi ne dolazi do pojave neuroloških simptoma. Kada CBF vrednost postane manja od 20 ml/100g/min, nastaje ishemija, dok se infarkt mozga razvija kada je CBF <8ml/100g/min uz prateće opadanje vrednosti ABP, značajno ispod donje granice autoregulacije. Povećana ekstrakcija kiseonika više nije u stanju da kompenzuje dalji pad CBF i dolazi do dominacije anaerobnog metabolizma. Ovi mehanizmi deluju u nizu i dovode do vazoparalize, već maksimalno dilatiranih arteriola. Ukoliko je vrednost ABP iznad gornje granice autoregulacije (>150mmHg), dolazi do vazokonstrikcije arteriola, što sprečava dalje povećanje krvnog protoka i posledično otkazivanje autoregulacije⁵²⁻⁵⁴ (Slika 3.).



Legenda: CBF-moždani krvni protok; CPP-moždani perfuzioni pritisak.

Slika 3. Povezanost različitih zona moždanog perfuzionog pritiska (CPP) sa kliničkim statusom

(modifikovano prema Hawthorne i sar.)⁵⁵

Važan faktor koji utiče na protok krvi jeste njena viskoznost, koja zavisi od hematokrita, agregabilnosti eritrocita i viskoznosti plazme. Varijacije viskoznosti krvi su u obrnutom odnosu sa prečnikom arteriola. Smanjenje hematokrita sa 32% na 18%, dovodi do vazodilatacije kortikalnih arteriola i povećanja CBF, u cilju održanja transporta kiseonika kroz mozak. U ishemiji mozga postoji arteriolarna vazoparaliza te povećanje viskoznosti krvi dovodi do smanjivanja CBF, što doprinosi daljem narušavanju autoregulacionog odgovora^{53, 54, 56}.

Autoregulacija krvnog protoka zasniva se na mehanoregulaciji i hemoregulaciji. Mehanoregulacija zavisi od gradijenta transmuralnog pritiska i endotelne vazodilatacije, dok

hemoregulacija zavisi od serumske koncentracije CO₂. Ova pretpostavka zasnovana je na nekoliko važećih hipoteza: neurogena, miogena i hemijska^{54, 56, 57}.

Neurogena hipoteza

Spoljašnja perivaskularna inervacija podrazumeva ulogu autonomnog nervnog sistema i senzornih trigeminalnih vlakana kortikalnih arterija i arteriola. Pojedina područja mozga razlikuju se u gustini perivaskularnih nerava. Ovakva heterogenost ogleda se u tome da je sistem prednje cirkulacije bogatije inervisan serotoninским i noradrenalinskim receptorima u odnosu na vertebro-bazilarni sistem, utičući na stepen vazokonstrukcije pojedinih vaskularnih teritorija. Delovanje pojedinih neurotransmitera na krvne sudove zavisi i od vrste receptora za koje se vežu: noradrenalin se vezuje za vaskularne α receptore, izazivajući vazokonstrukciju ili za β receptore, izazivajući vazodilataciju, dok acetilholin (ACH) izaziva vazodilataciju vezujući se za muskarinske receptore.

Unutrašnja vazomotorna inervacija parenhimatoznih arteriola zasniva se na hemijskoj indukciji pojedinih neurotransmitera gde se velika uloga pripisuje astrocitima. Astrociti otpuštaju ACH, noradrenalin, serotonin i vazoaktivne faktore: K⁺, prostaglandin E₂ (PGE₂) i 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE), utičući na promer arteriola i regulaciju krvnog protoka^{30, 32, 53}.

Miogena hipoteza

Miogena regulacija određena je odgovorom glatke muskulature na povišenje transmuralnog pritiska. Mehanizam se zasniva na Bayliss-ovom efektu: glatke mišićne ćelije menjaju transmuralni pritisak arteriola i tako povećavaju ili smanjuju količinu nadolazeće krvi. Ova miogena aktivnost ključna je za normalno hemodinamsko funkcionisanje i održavanje vaskularnog otpora. Krajnji cilj je zaštita distalnih delova vaskularnog sistema u stanjima promene CPP za vreme pada krvnog pritiska. Visok transmuralni pritisak uzrokuje depolarizaciju endotelnih ćelija koje proizvode relaksirajuće (Endothelium-Derived Relaxing Factor, EDRF) ili kontraktilne faktore (Endothelium Derived Contractile Factor, EDCF) utičući na prečnik arterija i arteriola. Vazokonstrukcija nastaje u proksimalnim delovima kapilarnog sistema kako bi se kapilari zaštitili od porasta krvnog pritiska^{30, 32}.

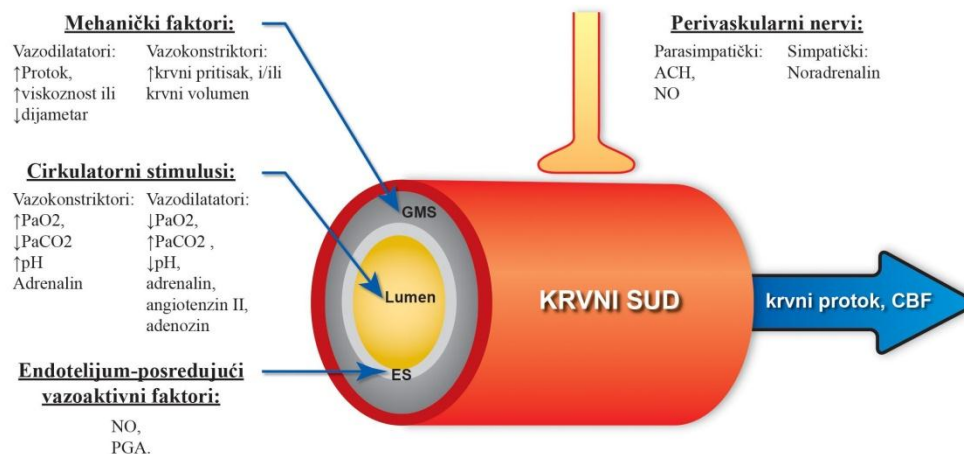
Važnost miogenog odgovora dokazana je u moždanoj ishemiji kada dolazi do disfunkcije autoregacionog odgovora. Smanjen krvni protok izaziva hipoksiju, uzrokuje vazodilataciju putem metaboličkih mehanizama, dok redukovani CPP uzrokuje miogenu vazodilataciju. Ovi procesi smanjuju vaskularni otpor, ali mogu doprineti nastanku vazogenog edema usled znatno povišenog hidrostatskog pritiska u arteriolama i kapilarima^{30, 32}.

Hemijska hipoteza

Hemijska regulacija podrazumeva promene širine krvnih sudova koje su uzrokovane promenama parcijalnog pritiska kiseonika (PaO_2) i PaCO_2 u krvi. Porast PaCO_2 uzrokuje vazodilataciju i povećavanje CBF, dok pad PaCO_2 , ima suprotan efekat. Ovaj efekat PaCO_2 rezultat je direktnog delovanja ekstraćelijskog pH na glatke mišićne ćelije. Inhalacija 5% CO_2 smeše, dovodi do porasta CBF za 50%, dok inhalacija 7% CO_2 uzrokuje povećanje CBF od 100%. Suprotno, hipokapnija indukovana hiperventilacijom može smanjiti CBF, volumen krvi i ICP, izazivajući vazokonstrikciju. Akutna hipoksija je snažan vazodilatator moždane cirkulacije, koja dovodi do hiperpolarizacije arteriolarnih glatkomišićnih ćelija i vazodilatacije. U slučaju pada PaO_2 ispod 50mmHg, nastaje vazodilatacija sa povećanjem krvnog protoka i do 400% u odnosu na bazalne vrednosti^{32, 50-54, 56}.

Pored brojnih mehanizama zaduženih za regulaciju krvnog protoka, sistem renin-angiotenzin ima svoje mesto u modulaciji moždane autoregulacije. Putem inhibicije enzima angiotenzin-konvertaze u velikim krvnim sudovima, ovaj sistem utiče na njihovu dilataciju i pomera granice autoregulacione krive ka nižim vrednostima^{45, 46}.

Međusobni uticaj opisanih vazoaktivnih faktora doprinosi promeni prečnika krvnog suda, utičući na mehanizam autoregulacije i vazomotornu reaktivnost (Slika 4).



Legenda: NO-azot oksid; PGA-prostaglandin; ACH-acetilholin; GMS-sloj glatkomišićnih ćelija; ES-sloj endotelnih ćelija.

Slika 4. Uticaj pojedinih faktora na promenu prečnika krvnog suda

(modifikovano prema Ainslie i sar.)⁵⁸

Postoje dve komponente moždane autoregulacije: statička i dinamička. Procena statičke autoregulacije vrši se merenjem BSK koja ima konstantnu ili približno konstantnu vrednost tokom postepenih promena krvnog pritika. Dugotrajnost prirode postupka i potreba za invazivnim farmakološkim sredstvima ograničavaju njenu upotrebu u kliničkom radu,

ustupajući mesto proceni dinamičkog oblika autoregulacije. Dinamička autoregulacija podrazumeva brzu regulaciju CBF posle naglih promena krvnog pritiska u periodu od nekoliko sekundi. Za njenu procenu, koriste se sledeći testovi: test natkolene manžetne, tranzitorne hiperemije, Valsalva manevar, ortostatski test...^{49,59,60}. Upotreba pojedinih TCD autoregulacionih testova zahteva posebnu tehnološku opremu za kontinuirano praćenje promena krvnog pritiska i nije dostupna svakoj ultrazvučnoj laboratoriji. TCD metode koje koriste vazoaktivne stimuluse za merenje VMR dobro koreliraju sa dinamičkim autoregulacionim testovima, što daje mogućnost njihove široke upotrebe u svakodnevnom kliničkom radu⁶¹.

Moždana autoregulacija podrazumeva sposobnost regulacije promena u krvotoku, dok VMR opisuje stanje autoregulacionog mehanizma. Prateći promene u indukovanim hemodinamskim izazovima, VMR pripada kategoriji hemoregulacije i predstavlja indirektni pokazatelj moždane autoregulacije.

1.3.2. Vazomotorna reaktivnost i Transkranijalni Dopler

U literaturi su zastupljeni brojni sinonimi za ovaj termin: autoregulatorna rezerva, cerebrovaskularna reaktivnost, kapacitet cerebrovaskularne rezerve, vazoreaktivnost, vazomotorna rezerva ili CO₂ reaktivnost. VMR podrazumeva sposobnosti dilatacije ili konstrikcije kortikalnih i parenhimatoznih arteriola u odgovoru na aplikaciju određenog vazoaktivnog stimulusa i predstavlja odnos procentne promene krvnog protoka pri promeni PaCO₂^{32,45,60}. Nakon indukovane hiperkapnije, VMR pruža važne informacije o intrakranijalnoj hemodinamici. Kod zdravih osoba, vaskularni tonus se održava na srednjem nivou, između maksimalne konstrikcije i maksimalne dilatacije. Akutna stanja udružena sa redukovanom VMR jesu: trauma mozga, IMU, hipertenzivna encefalopatija, intrakranijalne infekcije, dok hronična uključuju: hipertenziju, dijabetes melitus, hiperlipidemiju, demenciju, migrena, multiplu sklerozu⁴⁴.

Kao važna homeostatska funkcija, VMR utiče na održavanje pH vrednosti i aktivaciju respiratornih centralnih hemoreceptora. Uticaj ekstracelularne pH vrednosti na VMR korelira sa delovanjem CO₂, ali u obrnutom odnosu. Pad ili porast pH povezan je sa hiper ili hipokapnijom, uzrokujući dilataciju ili konstrikciju arteriola⁵⁹⁻⁶⁴. Hiperkapnija povećava CBF koji „ispira“ CO₂ iz krvnih sudova mozga, smanjujući tako porast PaCO₂, dok hipokapnija ima obrnuti efekat^{46,49,54}. Uloga PaO₂ kao vazoaktivnog stimulusa, ima slabiji efekat:

hipoksija uzrokuje vazodilataciju, dok hiperoksija ispoljava minimalni uticaj na prečnik krvnih sudova^{60, 64, 65}.

Vazodilatatorni efekat L-arginina kao aminokiseline zasniva se na oslobađanju NO uz katalitičko učešće enzima NO-sintetaze, uzrokujući vazodilataciju i povećanje CBF. Suprotno, NO ne posreduje u procesu delovanja hipokapnije na arteriolarnu vazokonstrikciju, tako da se NO posmatra samo kao vazodilatatorni stimulus^{54, 57, 63, 65}.

Navedeni stimulusi deluju na promenu dijametra manjih krvnih sudova, dok se u bazalnim arterijama mozga odvija samo promena brzine strujanja krvi, što su dokazali Huber i Handa⁶⁶.

Pored savremenih tehnološko-funkcionalnih metoda za vizualizaciju mozga koje zahtevaju primenu radioizotopa i kontrastnih agenasa, u svakodnevnom praktičnom radu često se koristi i TCD metoda. TCD meri brzinu strujanja krvi (BSK) koristeći je kao index relativne promene krvnog protoka, u odnosu na delovanje fizioloških stimulusa na arteriolarnom nivou.

U upotrebi su četiri vazoaktivna testa koji koriste različite selektivne vazoaktivne stimulse, najčešće CO₂ i acetazolamid (ACZ):

1. Apnea test ili test zadržavanja daha (*Breath Holding*),
2. Inhalacija CO₂,
3. Acetazolamide, ACZ test,
4. L-arginin test.

1. *Apnea test* je jedna od najranije primenjivanih metoda koju su prvi put prikazali Ratnatunga i Adishesiah (1990.) sa kliničkom upotrebom od 1992. godine. Apnea test se zasniva na izjednačavanju alveolarnog PaO₂ i PaCO₂ sa njihovima koncentracijama u venskoj krvi. Nakon postizanja ovog ekvilibrijuma, sve promene koje se dešavaju imaju za cilj metaboličku produkciju CO₂⁶⁷. Kao neinvazivnu, jednostavnu i reproducibilnu metodu za procenu VMR, detaljno ju je opisao Markus i sar.⁴

Test se izvodi na sledeći način: ispitanik mirno leži 5 do 10 minuta u prostoriji odgovarajuće sobne temperature, bez auditivnih i vizuelnih stimulacija, normalnog disanja. Kroz transtemporalne prozore se, putem ultrazvučne sonde od 2 MHz, registruju arterije Wilisovog šestougla, najčešće ACM₁, gde se vrši merenje srednje BSK. Nakon normalnog udisaja, ispitanik treba da zadrži disanje u trajanju od 30 sekundi. Ukoliko se nije mogao ostvariti zadati period apnee, prihvata se ostvareno vreme i uvrštava u računsku operaciju. Nakon završetka apnoičnog perioda, meri se BSK i označava kao BSKmax. Ovaj postupak se

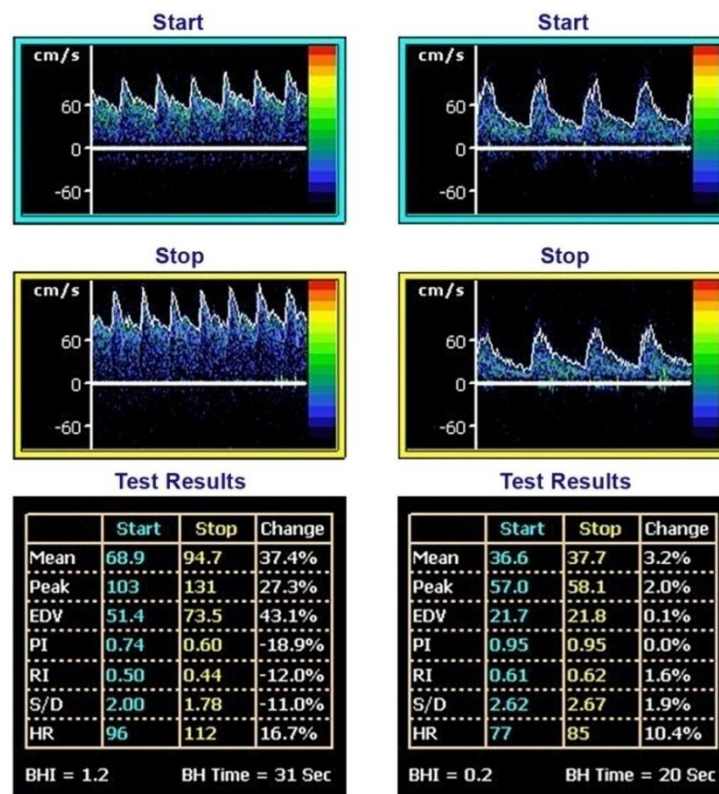
ponavlja nakon 2 minuta odmora, uzima se srednja vrednost oba merenja i računa na sledeći način:

$$\text{BHI} = \frac{\text{BSK}_{\text{max}} - \text{BSK}}{\text{BSK}} \times \frac{100}{\text{sek.}}$$

gde je **BSKmax**–vrednost na kraju apnee, a **BSK**–vrednost pre primene vazodilatatornog stimulusa, odnosno apnee.

U daljoj analizi, BHI (Breath Holding Index) računa se kao procenat povećanja srednje BSK koji se dešava za vreme apnee, u ostvarenom vremenu⁴.

Silvestrini i sar. predložili su sledeće tumačenje dobijenog rezultata: vrednost manja od 0,69 distancira redukovanu od normalne vrednosti VMR. U odnosu na karotidnu bolest, redukovana VMR upućuje na postojanje nefunkcionalne kolateralne cirkulacije u progresiji karotidne stenozе, odnosno odgovara redukovanoj ili nepostojećoj VMR^{4, 49, 59, 68}. Savremeni ultrazvučni aparati poseduju sposobnost automatskog izračunavanja BHI. Aparat *Sonara Viasis* ima tu mogućnost i korišćena je u ovom istraživanju (Slika 5.)



Slika 5. a) uredan BHI nalaz b) patološki BHI nalaz kod significantne ACI stenozе

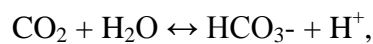
(iz lične arhive)

Prednosti TCD apnea testa jesu sledeće: nije potrebna spoljašnja inhalacija gasa ili smeše gasova, dobra podnošljivost i mogućnost ponavljanja, kratko izvođenje metode, bezbednost, ekonomičnost, jednostavnost.

Nedostaci TCD apnea testa: veličina promena PaCO₂ i PaO₂ su relativno spore i variraju između ispitanika, ne meri se parcijalni pritisak na kraju izdisaja, PetCO₂ i PetO₂ (End-tidal CO₂, End-tidal O₂), promene PaCO₂ i PaO₂ nisu linearne i osetljive su na dužinu trajanja apnee, dužina apnee ograničena je subjektivnom sposobnošću ispitanika, zahteva saradnju sa bolesnikom.

2. *Test inhalacije CO₂* je drugi najčešće korišćeni test gde se inhalira gasna smeša (2-5% CO₂ i 95-98% O₂) putem „facijalne” maske, koja je povezana sa respiratornim balonom, u trajanju od 2 do 5 minuta. Nos je zatvoren radi bolje inhalacije. Koncentracija izdahnutog CO₂ monitoriše se putem kapnometra. Tokom inhalatornog perioda prati se arterijski pritisak i srčana frekvencija na istom aparatu, dok se nad ACM bilateralno registruje BSK putem TCD metode. Tokom normalnog disanja sobnog vazduha, vrednost BSK u ACM uzima se kao 100% i dalje se poredi sa procentualnim promenama za vreme udisanja različitih koncentracija CO₂ ili za vreme hiperventilacije. Krajnji rezultat je hiperbolična kriva gde vrednosti veće od 85% definišu očuvanu VMR. Inhalacija CO₂ je fiziološki stimulus, ali zahteva saradnju bolesnika, tzv. respiratorni rad i ne može se primeniti kod osoba sa HOBP⁴⁹.

3. *Acetazolamid (ACZ) test*: Acetazolamid deluje kao potentni, reverzibilni inhibitor karbon anhidraze u eritrocitima, enzima koji katalizuje bikarbonate (HCO₃⁻) od CO₂ i H₂O, čija je hemijska relacija prikazana sledećom formulom:



uzrokujući povećanje CO₂ u krvi što rezultira porastom CBF. Intravensko aplikovanje ACZ dovodi do ekstraćelijske i intraćelijske acidoze i vazodilatacije⁶⁹.

Test se izvodi na sledeći način: za vreme bilateralnog ultrazvučnog registrovanja ACM, kontinuirano se prati vrednost krvnog pritiska i CO₂. U bazalnim uslovima, merenje BSK traje najmanje 5 minuta, nakon čega se aplikuje 500 do 1000mg ACZ (obično rastvorenog u 10ml destilovane vode) kao bolus injekcija, u trajanju od 1 minut. Nakon 15 do 20 minuta dolazi do porasta BSK što označava maksimalnu vrednost. Vrednost veća od 40% odgovara očuvanoj VMR.

Prednost ovog testa je reproducibilnost, bezbednost, nezavisnost od saradnje ispitanika kao i dobro podnošenje: sistemski krvni pritisak i arterijski pH se ne menjaju. Neželjena dejstva su akutne i prolazne: parestezije, malaksalost. Kontraindikacije za ACZ su preosetljivost na sulfonamide, poremećaji elektrolita, bolesti bubrega i jetre, adrenokortikalna insuficijencija^{69, 70}.

4. *L-argininski test*: L-arginin ima dokazanu vazodilatatornu ulogu, stvarajući NO koji

redukuje intraćelijsku koncentraciju Ca^+ u glatkomišićnim ćelijama, čime nastaje vaskularna dilatacija. Aplikacija se vrši putem 30-to minutne intravenske infuzije od 100ml 30% rastvora L-arginina preko odgovarajuće pumpe. Istovremeno se prati krvni pritisak, srčana frekvencija i koncentracija Pet-CO_2 na posebnom aparatu-kapnometru. Uz kontinuirano TCD praćenje BSK u ACM, dobijene vrednosti BSK u miru i tokom 20 minuta nakon L-argininske infuzije, uvrštavaju se u matematičku relaciju na sličan način kao i kod apnea testa. Dobijeni rezultati prikazuju funkcionisanje cerebrovaskularnog endotela na arteriolarnom nivou^{45, 46, 57}.

Iako mehanizam VMR nije u potpunosti razjašnjen, primenom ovih testova stiču se neophodne informacije o vaskularnoj rezervi i sposobnosti moždane cirkulacije u odgovoru na postavljene hemodinamske izazove.

1.4. Vazomotorna reaktivnost u karotidnoj bolesti

Vazomotorna reaktivnost i karotidna stenoza

Moždano tkivo veoma je osetljivo i zavisi od konstantnog priliva dovoljne količine kiseonika i hranljivih materija, uz uključivanje autoregulacionih mehanizama. Tokom regionalne ili difuzne ishemije mozga, ovi mehanizmi bivaju nefunkcionalni, uzrokujući redukciju CBF što utiče i na stepen oštećenja mozga. Karotidna bolest uz hemodinamski i/ili tromboembolijski efekat, značajno doprinosi razvoju IMU⁷¹. Archi i sar.⁷² utvrdili su značajan hemodinamski efekat karotidne stenozе ukoliko je $\text{ACI} \geq 60\%$, dok drugi autori smatraju da se signifikantnost ACI odnosi na suženje od preko 70%⁴⁴.

Merenje VMR ima važnu ulogu u proceni moždane autoregulacije i praćenju hemodinamskih promena kod simptomatske i asimptomatske karotidne stenozе i od prognostičkog je značaja. Redukovana VMR dokazana je kod bolesnika sa signifikantnom stenozom karotidne arterije⁷³⁻⁷⁶, dok su drugi autori dokazali korelaciju redukovane VMR sa nefunkcionalnom kolateralnom cirkulacijom^{73,77}. Postoje studije koje povezuju očuvanu VMR kod karotidne stenozе sa dobro razvijenom kolateralnom cirkulacijom⁷⁸. Drugi autori koji su koristili ACZ test, nisu utvrdili razliku u VMR kod simptomatske i asimptomatske karotidne stenozе⁷⁹.

Karotidna bolest odgovorna je za nastanak 10-16% svih IMU. Smatra se da sa svakim porastom karotidne stenozе za 10%, raste i rizik za pojavu MU za 26%^{30, 43}. Durham i sar. smatraju da redukovana VMR kod simptomatskih bolesnika, nosi rizik za rekurentni IMU od

27% u narednom 18-tomesečnom periodu⁸⁰, dok Yonas i sar. iznose podatak o 36% bolesnika sa rizikom za rekurentni IMU⁸¹. Prema Blasser i sar.⁸² VMR je važan nezavisni prediktor IMU kod simptomatske karotidne stenozе sa rizikom od čak 27% na mesečnom nivou, u odnosu na 5,4% onih sa očuvanom VMR.

Kod asimptomatske signifikantne karotidne stenozе, prema Silvestrini i sar.⁷⁶ rizik za razvoj ipsilateralnog IMU ili TIA na godišnjem nivou, iznosi 13,9% kod bolesnika sa redukovanom VMR, u odnosu na one sa očuvanom VMR i godišnjim rizikom od 4,1%.

Vazomotorna reaktivnost i obostrana signifikantna karotidna stenozа

Obostrana signifikantna karotidna stenozа ima veći rizik za nastanak IMU, posebno za vreme i posle karotidne hirurške intervencije. Gubitak moždane autoregulacije postoji na globalnom nivou, kao posledica hronične dilatacije intracerebralnih arteriola. Različite studije su dale sledeće rezultate: Matteis i sar.⁸³ utvrdili su značajno redukovanu VMR na strani većeg stepena karotidne stenozе, u odnosu na kontralateralnu asimptomatsku stenozу, koristeći TCD apnea test. Reinhard i sar.⁸⁴ koristili su TCD metodu inhalacije 7% CO₂ i utvrdili redukovaniju dinamičku autoregulaciju na strani većeg stepena karotidne stenozе uz dominaciju sekundarnog puta kolateralne cirkulacije .

Vazomotorna reaktivnost i karotidna hirurgija

Merenje VMR pre i posle hirurške intervencije značajno je u evaluaciji revaskularizacionog efekta na moždanu hemodinamiku, ali i sve značajnijeg odabira pravog vremena za njeno izvođenje. Nakon karotidne endarterektomije (KEA) dolazi do restitucije protoka prethodno stenoziranog krvnog suda, kolateralna cirkulacija se normalizuje i menja se moždana hemodinamika. Postoje brojne studije koje potvrđuju restituciju VMR nakon revaskularizacije signifikantne simptomatske karotidne stenozе⁸⁵⁻⁸⁸. Gur i sar.⁸⁸ poredili su VMR preoperativno sa tromesečnim postoperativnim nalazom, utvrdivši oporavak VMR samo kod asimptomatske grupe, dok Hartl i sar.⁸⁹ nisu utvrdili oporavak VMR nakon KEA kod simptomatske karotidne stenozе, tokom tromesečnog praćenja.

1.5. Ultrazvučno ispitivanje moždane cirkulacije

Miyazaki i Kato prvi su opisali ultrazvučno ispitivanje ekstrakranijalnog dela karotidnih arterija (1965. god.), dok su prvi intrakranijalni ultrazvučni pristup, koristeći sondu od 2 MHz, opisali Rune Aaslid i sar. (1982. god.)⁹⁰. Od tog perioda počinje ekspanzivna primena TCD-a, koja je vremenom postala egzaktna dijagnostička metoda za evaluaciju moždane hemodinamike^{1,8,45}.

1.5.1. Fizički principi:

Prikaz i ispitivanje krvotoka ultrazvukom zasniva se na principu Doplerovog efekta koji podrazumeva pomak primljenih frekvencija između dva tela koja se kreću. Ako se izvor i prijemnik talasa približavaju jedan prema drugome, primljena frekvencija se povećava, a ako se udaljavaju, frekvencija se pomera ka nižim vrednostima. Ova promena frekvencija talasa naziva se Doplerov pomak. Primena Doplerovog signala se, u medicini, zasniva na promeni frekvencije između emitovanog ultrazvučnog signala i ultrazvučnog signala koji se dobija kao rezultat susreta ultrazvuka sa eritrocitima (Erc) koji se kreću.

Na osnovu promene ovih frekvencija, izračunava se brzina Erc, odnosno brzina strujanja krvi (u m/s, ili cm/s) koja služi kao pokazatelj stanja krvnog suda:

$$v = \mathbf{v} f_D / 2f_D \cos \theta, \text{ gde je,}$$

v = brzina strujanja krvi, \mathbf{v} = brzina Erc, f_D = Doplerov pomak frekvencije, θ = ugao između sonde i krvnog suda.

Brzina krvi zavisi od ugla između sonde i krvnog suda, koji treba da bude optimalno 45°, ali i od položaja sonde u odnosu na krvni sud. Niže frekvencije emitovanog ultrazvučnog talasa postižu bolju penetraciju kroz tkivo, te se za ispitivanje intrakranijalnih krvnih sudova, koriste sonde frekvencije od 2 MHz^{91, 92}.

Uzimajući u obzir laminarni tok krvi, dobijeni Doplerov signal predstavlja mešavinu različitih Doplerovih pomaka frekvencija stvarajući spektralnu sliku distribucije različitih brzina Erc, što je vidljivo na monitoru TCD aparata. Spektralna analiza može se koristiti za dobijanje mera brzine protoka krvi, kao i za nekoliko drugih karakteristika protoka unutar insoniranog krvnog suda. Specifični parametri dobijeni iz spektralne analize su maksimalna sistolna brzina, PSV (peak systolic velocity), krajnja dijastolna brzina, EDV (end diastolic

velocity), indeks pulsatilnosti, PI (pulsatility index) i vremenski prosek srednje maksimalne brzine, Vmean (time-averaged mean maximum velocity)^{91, 93, 94}.

1.5.2. Tehnika ispitivanja Transkranijalnim Doplerom

TCD ispitivanje se izvodi pomoću sonde od 2 MHz, insonirajući moždane arterije kroz tzv. koštane (akustične) prozore uz upotrebu kontaktne paste. Postoje četiri insonaciona prozora: transtemporalni, transorbitalni, subokcipitalni i submandibularni, gde svaki ima jedinstvene prednosti za insonaciju različitih arterija. Identifikacija arterija Wilisovog šestougla vrši se po sledećim kriterijumima: a) smer sonde u određenom akustičnom prozoru, b) smer protoka krvi u odnosu na sondu, c) dubina insonacije d) odgovor signala na kompresiju istostrane ACC. Transtemporalni prozor omogućava obostrano merenje brzine protoka krvi u ACM, ACA, ACP i u obe komunikantne arterije. Kroz transorbitalni prozor detektuju se AO i karotidni sifon, dok se kroz subokcipitalni, detektuju terminalni delovi *aa. vertebralaes* i AB. Submandibularni prozor se koristiti za detekciju distalnog dela ACI, gde se registruje obrnuti protok krvi u odnosu na smer sonde^{8, 90-92, 94}.

U praktičnom radu najčešće se koristi transtemporalni prozor, ali je neophodno insoniranje kroz sve ostale koštane prozore radi dobijanja boljeg signala. Intrakranijalna karotidna bifurkacija (karotidni sifon) nalazi se na dubini od 60-65 mm sa smerom krvnog toka od i ka sondi, obzirom da se unutrašnja ACI deli na ACA (smer protoka od sonde) i ACM (smer protoka ka sondi). ACM nalazi se na dubini od 45-65 mm, sa protokom prema sondi u svom prvom segmentu, *pars sfenoidalis*, dužine 14 mm (M₁ segment). Ovaj segment nadalje stvara bifurkaciju ili trifurkaciju (M₂ segment), delom ide horizontalno, a zatim stvara koleno, gde se registruje bidirekcionni smer protoka. U daljem toku, segmenti M₃ i M₄ prostiru se temporalno i frontalno i nedostupni su TCD ispitivanju. ACA se registruje na dubini od 62-75 mm sa smerom protoka od sonde. Iza mesta račvanja ACI, nalazi se ACP, obično na dubini od 60-70 mm i odgovara P₁ segmentu, sa smerom od sonde, dok je distalni P₂ segment, sa smerom protoka ka sondi⁹⁰⁻⁹⁴.

Kroz transorbitalni prozor, na dubini od 40-60 mm, insonira se AO sa smerom protoka ka sondi. Vertebralne arterije obično se nalaze na dubini od 45-80 mm, dok se bazilarna arterija insonira na dubini od 80-100 mm, kroz subokcipitalni prozor. Protok krvi u ovim arterijama je od sonde⁹⁰⁻⁹⁵. Transtemporalne insonacione dubine i smer Wilisovog šestougla, prema Alexandrov-u, prikazan je u Tabeli 1.⁹⁶:

ARTERIJE	DUBINA (mm)	SMER	MVF(cm/sek)
AO	40-60	ka sonde	Varijabilna
ACA₁	62-75	od sonde	< 80
AComAnt	75-80	bidirekcioni	≈ 55
Karotidni sifon	60-65	bidirekcioni	< 70
ACM₁	45-65	ka sonde	< 80
ACM₂	< 45	bidirekcioni	< 80
AComPost	60-70	bidirekcioni	≈ 45
ACP	60-70	od sonde	< 60
AV	45-80	od sonde	< 50
AB	80-100+	od sonde	< 60

Tabela 1. Insonaciona dubina, smer i BSK u arterijama Willisovog šestougla.

U tumačenju TCD nalaza analiziraju se BSK, simetričnost protoka, pulsatilnost i morfologija Doplerovog spektra. Vrednosti BSK se razlikuju prema različitim autorima i neophodno je da svaka ultrazvučna laboratorija ima standardizovane i definisane parametre, sopstvene ili preuzete iz drugih autorskih publikacija. Analizirana BSK promenljiva je vrednost na koju utiče starosno doba, hiperventilacija i hiperviskoznost, koje je povećavaju, i hipertenzija i hiperkapnija, koje smanjuju njene vrednosti^{8, 90, 92-94}.

TCD omogućava procenu intrakranijalne cirkulacije koristeći parametre koji definišu cerebrovaskularni otpor: indeks pulsatilnosti (PI) i otpornosti (RI). Indeks pulsatilnosti predstavljen je sledećom jednačinom: $PSV-EDV/MFV$, (normalan nalaz je 0,6-1,1), a RI (Pourselot) index = $PSV-EDV/PSV$, (normalan nalaz je 0,49-0,63). Patološki porast PI ($\geq 1,2$) zastupljen je u stanjima povišenog ICP, hronične hipertenzije, hipokapnije i proksimalno od arterijske obstrukcije. Nizak PI ($< 0,5$) parametar je distalne vazodilatacije karakterističan za ekstrakranijalnu i intrakranijalnu stenozu i hipoventilaciju^{90, 92, 96}.

1.5.3. Klinička primena Transkranijalnog Doplera

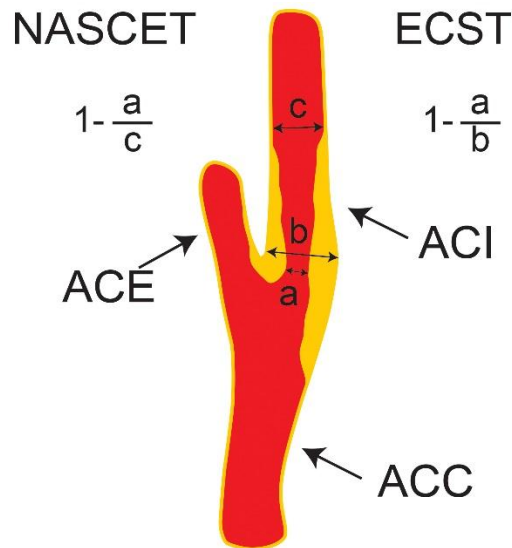
Zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti, TCD ima značajnu primenu u svakodnevnom kliničkom radu: dijagnostika anemije srpastih ćelija, detekcija desno-levog šanta, otkrivanje intrakranijalnih i ekstrakranijalnih karotidnih bolesti i praćenje kolateralne cirkulacije, hemodinamska procena „tandemskih“ stenotičnih lezija, ispitivanje VMR kod bolesti velikih i malih krvnih sudova mozga, detekcija mikroembolijskih signala, detekcija vaskularnih malformacija mozga kao i utvrđivanje moždane smrti. Perioperativni monitoring TCD-a podrazumeva praćenje moždanog vazospazma i intrakranijalnog pritiska, monitoring tokom KEA i hirurgiji koronarnog arterijskog by-pass grafta, dok se periproceduralna uloga odnosi na sonotrombolizu, posebno pre i posle primene trombolitičke terapije^{3,10,88,90}.

Pored brojnih prednosti, TCD ima i svoja ograničenja: insoniraju se i prate samo bazalne arterije ili njihove prve grane dobijajući uvid u globalnu, ali ne i u lokalnu moždanu hemodinamiku i operater-zavisna je metoda, što uključuje dozu subjektivnosti u interpretaciji nalaza. TCD jeste najvažnije oruđe u rukama svakog neurologa i samostalno ili u kombinaciji sa drugim dijagnostičkim metodama ima nezamenljivu ulogu u postavljanju kliničke dijagnoze širokog spektra oboljenja⁹⁰⁻⁹³.

1.6. Karotidna hirurgija

Prvi pisani podatak o karotidnoj endarterektomiji kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom, potiče iz 1954. godine i uradio ju je vaskularni hirurg *Felix Eastcott*⁹⁷. DeBakey je istu izveo godinu dana ranije, ali je rezultate publikovao tek nekoliko godina kasnije. U godinama posle, pokrenuto je nekoliko multicentričnih prospektivnih studija, od koji su dve dale značajan doprinos razvoju karotidne hirurgije. Krajem 80-tih godina prošlog veka, NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) i ECST (European Carotid Surgery Trial) i VACS (Veterans Affairs Cooperative Study) studije bile su zasnovane na poređenju značaja KEA i najboljeg medikamentoznog lečenja u sekundarnoj prevenciji moždanog udara, kod simptomatske i asimptomatske karotidne stenozе. Stepен karotidne stenozе određivan je primenom digitalne subtrakcione angiografije (DSA), ali se razlikovao način merenja stepena stenozе. Tako se u ECST studiji, stepен karotidne stenozе računao na lokalnom nivou, iz zaostalog prečnika i očekivanog prečnika na mestu stenozе, dok se u NASCET studiji, stepен stenozе računao iz zaostalog prečnika i prečnika karotidne

arterije distalno od mesta suženja. Na taj način ACI stenoza $\geq 50\%$ u NASCET studiji, odgovara ACI stenozu od $\geq 70\%$ u ECST studiji (Slika 6.)^{91-96, 98, 99}.



Legenda: ACC-Arteria Carotis Communis; ACE-Arteria Carotis Externa; ACI –Arteria Carotis Interna.

Slika 6. NASCET i ECST kriterijumi za vrednovanje stepena karotidne stenozе

(modifikovano prema Ustrell-Roig i sar.)¹⁰⁰

U NASCET studiji testirana je hipoteza da će simptomatski bolesnici sa TIA ili blagim IMU i ipsilateralnom karotidnom stenozom od 30-99%, imati manju šansu za pojavu rekurentnog IMU nakon KEA. Posle 18 meseci, NASCET studija je prekinuta, jer su već prvi rezultati ukazali na značajnu korist od KEA kod simptomatskih bolesnika sa karotidnom stenozom $\geq 70\%$, u odnosu na medikamentozno lečene bolesnike. Kumulacioni rizik od IMU, posle dve godine u distribuciji analizirane arterije, iznosio je 26% kod neoperisanih bolesnika, prema 9% kod operisanih. Nakon petogodišnjeg intervala, stopa javljanja ipsilateralnog IMU, uključujući perioperativne događaje, iznosila je 15,7% kod bolesnika podvrgnutih posle KEA, u poređenju sa 22% medikamentozno lečenih^{98, 99, 101, 102}.

Rezultati ESCT studije pokazali su slične rezultate: korist od KEA imaju simptomatski bolesnici sa karotidnom stenozom od 70-99%, dok oni sa manjim stepenom karotidne stenozе (<70%), nisu zabeležili korist. Poredeći NASCET i ECST kriterijume, nema koristi od KEA kod karotidne stenozе od 50-69%, već samo kod većeg stepena stenozе u obe studije i kod oba pola. Uzimajući u obzir težak oblik ipsilateralnog IMU, perioperativni IMU i smrtni ishod, korist od KEA vidljiv je samo kod bolesnika sa karotidnom stenozom od 80-99%. Incidenca za ipsilateralni IMU nakon KEA je 2,8% u odnosu na 16,8% medikamentozno lečenih bolesnika^{99, 101, 102}.

Treća velika randomizirana studija, VASC (Veterans Affairs Cooperative Study) poredila je ishod lečenja u simptomatskih bolesnika hirurškim lečenjem uz medikamentoznu terapiju ili samo sa medikamentoznom terapijom. Posle srednjeg vremena praćenja od 11,9 meseci stopa mortaliteta IMU ili TIA je bila 7.7% kod hirurški lečenih u odnosu na 19,4% u grupi lečenih medikamentozno¹⁰¹.

Značaj KEA kao hirurške metode zasniva se na njenom profilaktičnom efektu koji podrazumeva smanjenje rizika od moždanog udara. Zbirni podaci sve tri studije ukazuju da korist od KEA zavisi od stepena stenozе i vremena kada je pristupljeno hirurškoj intervenciji. Najveća korist od KEA je u prvih 14 dana od pojave TIA, manjeg IMU ili amaurosis fugax, dok Britanska Nacionalna strategija za moždani udar (United Kingdom National Stroke Strategy) sugeriše izvođenje KEA u prvih 48h^{82, 98, 99, 101-103}.

1.6.1. Preporuke za karotidnu endarterektomiju

U indikacionom procesu odlučivanja za KEA, važno je definisati simptomatske i asimptomatske bolesnike. Simptomatski bolesnici su oni koji su imali IMU, TIA ili amaurosis fugax unutar 6 meseci sa neinvazivno dokazanom ipsilateralnom karotidnom stenozom $\geq 70\%$ (nivo dokaza A) ili stenozom većom od 50% dokazanom angiografijom (nivo dokaza B) i očekivanom stopom perioperativnog IMU ili smrtnosti manjom od 6%. Asimptomatski bolesnici imaju suženje karotidnog lumena ipsilateralno ili bilateralno, ali bez prisutnih fokalnih neuroloških simptoma (IMU, TIA ili amaurosis fugax) koji odgovaraju stenoziranoj arteriji^{43, 98, 99}.

Prema stavovima Komiteta Američke asocijacije za srce, AHA (American Heart Association) postoji nekoliko indikacionih kategorija^{99, 101, 102, 104}:

1. Dokazane indikacije (Class I):

Simptomatski bolesnici sa prosečnim ili niskim hirurškim rizikom koji su doživeli neosposobljavajući IMU ili TIA ili amaurosis fugax u prethodnih 6 meseci sa redukcijom ipsilateralnog karotidnog lumena za više od 70%, dokumentovano neinvazivnom dijagnostičkom procedurom (nivo dokaza A) ili za više od 50%, dokumentovano angiografijom (nivo dokaza B) i očekivanom stopom perioperativnog IMU ili smrtnosti manjom od 6%.

Karotidni stenting (KAS) označen je kao alternativa KEA za simptomatske bolesnike sa prosečnim ili niskim rizikom od komplikacija povezanih sa endovaskularnim zahvatom, ukoliko je promer karotidnog lumena redukovan za više od 70%, dokumentovano

neinvazivnom dijagnostikom ili za više od 50%, dokumentovano angiografijom i očekivanom stopom perioperativnog IMU ili smrtnosti manjom od 6% (nivo dokaza B).

U izboru asimptomatskih bolesnika za KEA, treba se voditi procenom komorbiditeta, očekivanog trajanja života i drugim individualnim faktorima (nivo dokaza C).

2. Prihvatljive indikacije (Class IIa):

Izvođenje KEA kod asimptomatskih bolesnika sa karotidnom stenozom većom od 70% prihvatljivo je ukoliko je perioperativni rizik od IMU, infarkta miokarda i smrtnog ishoda nizak (nivo dokaza A).

Razumno je odabrati KEA umesto KAS kod starijih bolesnika, posebno kada je arterijska patoanatomija nepovoljna za endovaskularnu intervenciju (nivo dokaza B).

Odabir KAS umesto KEA preporučuje se kod bolesnika sa nepovoljnom anatomijom vrata za arterijsku operaciju (nivo dokaza B).

Kod bolesnika sa TIA ili IMU gde ne postoje kontraindikacije, rana revaskularizacija indikovana je u prve dve sedmice, pre nego odlaganje operativne intervencije (nivo dokaza B).

3. Dokazano neprihvatljive indikacije (Class III):

Osim u posebnim slučajevima, KEA ili KAS se ne preporučuju kada je dokazana karotidna stenoza manja od 50% (nivo dokaza A).

Karotidna revaskularizacija se ne preporučuje za bolesnike sa evidentiranom hroničnom okluzijom simptomatske karotidne arterije (nivo dokaza C).

Karotidna revaskularizacija se ne preporučuje za bolesnike sa teškim IMU koji onemogućuje očuvanje važnih moždanih funkcija (nivo dokaza C).

Kod asimptomatskih bolesnika ženskog pola, korist od KEA značajno je manja nego kod muškaraca, zbog veće učestalosti perioperativnih komplikacija (7,1% kod žena u odnosu na 3,1% kod muškaraca)^{43, 101, 103-105}.

1.6.2. Rekonstrukcija karotidne arterije

Karotidna endarterektomija (KEA) vremenom je postala najčešće primenjivani hirurški vaskularni postupak i „zlatni standard“ lečenja karotidne bolesti. U hirurškom

praktičnom radu, vaskularni pristup najčešće podrazumeva konvencionalnu (standardnu) i everzionu trombendarterektomiju, po *Raithel*-u^{99, 101, 102, 106}.

Konvencionalna trombendarterektomija podrazumeva odstranjivanje arteriosklerotično izmenjenog sloja tunike intime i medije koji izaziva kritičnu stenozu ili okluziju arterije. KEA se vrši kroz longitudinalnu inciziju na vratu uz ivicu sternokleidomastoidnog mišića ili kroz poprečnu inciziju na pretpostavljenom mestu račvanja karotidne arterije. Nakon preparacije dela ACC, ACI i ACE, primene heparina i klemovanja arterija, pristupa se longitudinalnoj arteriotomiji na nivou bifurkacije u proksimalnom i distalnom smeru. U sledećem postupku odstranjuje se karotidni plak u celosti (između tunike medije i tunike intime) pri čemu se posebna pažnja usmerava na područje prelaza između operisanog i neoperisanog dela. Ovo područje mora ostati glatko, bez intimalnih listića i neravnina, u cilju izbegavanja postoperativne turbulencije. Pojava turbulencije omogućava deponovanje prizidnog tromba (akutna tromboza) i kasnije, razvoj neointimalne hiperplazije (restenoze). Pre potpunog zatvaranja arterije, vrši se njeno retrogradno ispiranje putem otvaranja distalne kleme. Distalna arterija ponovo se klemuje i kompletno zatvara šavovima^{77, 107-109}.

Arterija se zatvara primenom direktne suture ili zakrpom (patch) angioplastikom. Direktna sutura arterije moguća je ukoliko arterija nije suviše gracilna, te se njenim direktnim zatvaranjem ne stvara stenozna. Primenjuje se produžni, atraumatski šav (Prolen), čiji prečnik zavisi od prečnika arterije. Cilj *patch* angioplastike jeste prevencija stenozne i primenjuje se ukoliko sutura treba biti longitudinalna i ukoliko se radi o arteriji čiji je promer <4 mm. Materijal (graft) koji se koristi za *patch* može biti: autologa vena (obično *vena saphena magna*), autologa arterija (angioplastika ACE nakon njene endarterektomije segmentom očišćene okludirane ACI), sintetski materijal (Dacron graft ili PTFE, *polytetrafluoroethylen*)^{77, 108, 109}.

Drugi hirurški pristup lečenju karotidne bolesti jeste *everziona endarteriektomija* (EET), koja podrazumeva presecanje ACI kosom incizijom na mestu račvanja ACC. Nakon toga se pristupa everzionoj endarteriektomiji ACI (metoda posuvrtanja) i odstranjivanju aterosklerotičnog plaka. Sledeća faza podrazumeva anastomoziranje terminalno-terminalog spoja (T-T tip anastomoze) ACI i karotidne bifurkacije, odnosno anatomsku reimplantaciju ACI^{43, 77, 102, 108}.

Prednosti EET su brojne: brzina u izvođenju koja zahteva kraće vreme klemovanja u odnosu na standardnu operaciju, anatomska rekonstrukcija karotidne bifurkacije, kraća i

transverzalno položena suturna linija, implantacija stranog materijala (patch) nije potrebna i resecciranje elongirane karotidne arterije (kinking, coiling) daleko je jednostavnije^{43, 102}.

1.6.3. Akutne i hronične komplikacije karotidne endarterektomije

Najčešće akutne komplikacije KEA uzrokovane su neurološkim i neneurološkim događajima (hipertenzija, krvarenje, infarkt miokarda, venska tromboembolija). Faktori rizika za nepovoljan ishod KEA podrazumevaju sledeća stanja: izražena srčana i plućna bolest, bubrežna insuficijencija, IMU kao indikacija za operaciju, ranije zračenje vrata, okluzija kontralateralne karotidne arterije i osobe iznad 80 godina^{105,108,110,111}.

Rizik od IMU ili smrti povezan je sa preoperativnim karakteristikama bolesnika: simptomatski bolesnici imaju veći rizik nego asimptomatski, kao i oni sa fokalnim neurološkim simptomima u odnosu na bolesnike sa retinalnim simptomima¹⁰⁵.

Prilikom KEA postoje tri osnovna rizika za nastanak intraoperativnog MU, incidence od 1,4-3%:

1. moždana hipoperfuzija koja nastaje zbog prolazne sistemske hipotenzije.
2. moždana hiperperfuzija koja se javlja zbog iznenadnog povećanja protoka krvi kroz karotidni sliv. Prevencija podrazumeva strogu perioperativnu kontrolu krvnog pritiska
3. intraoperativna embolizacija mozga arteriosklerotičnim i trombotičnim materijalom ili vazduhom, najčešće kao posledica loše hirurške tehnike.

Ostale moguće komplikacije KEA podrazumevaju oštećenje kranijalnih živaca (*nervus vagus*, *nervus reccurens*, *nervus hypoglossus*), javlja se u oko 7% bolesnika i često su povezana sa dužim trajanjem operacije (>2h).

Pojava restenoze nakon KEA može se smatrati hroničnom komplikacijom KEA i javlja se u 2,6 do 10% slučajeva. Osobe ispod 65 godina, pušenje, ženski pol (manji prečnik karotidne arterije), bubrežna insuficijencija za ranu i hiperholesterolemija za kasnu restenozu predstavljaju značajne faktore rizika. Rana restenoza se javlja u period od 30 dana do kraja druge godine posle KEA i uzrokovana je neointimalnom ćelijskom proliferacijom, dok se kasna restenoza javlja nakon dve godine i povezana je sa ateroskleroznim procesom^{56,110-113,114}.

U proceni revaskularizacionog efekta KEA, važan doprinos ima procena moždane VMR koja može biti promenljiva hemodinamska karakteristika simptomatske karotidne bolesti u odnosu na posmatrani vremenski period.

Naučna i društvena opravdanost ovog istraživanja ogleda se u tome da od svih neuroimaging metoda koje zahtevaju skupu i tehnološki komplikovanu opremu, jedino se ultrazvučnim pregledom (TCD) stiče uvid u cerebralnu autoregulaciju i hemodinamiku na jednostavan, pristupačan, neinvazivan i bezbolan način. Većina vazodilatatornih testova za procenu VMR (acetazolamid test, inhalacija CO₂ i L-arginin test) zahtevaju skupu aparaturu i reagense što izdvaja TCD apnea test kao pristupačnu metodu u svakodnevnom kliničkom radu. Činjenica da je granica pojave IMU i TIA pomerena ka mlađoj životnoj dobi, dodatno doprinosi opravdanosti ovog istraživanja. Kombinacijom medikamentoznog i hirurškog lečenja kod simptomatskih bolesnika, smanjila bi se mogućnost pojave rekurentnog moždanog udara, imajući u vidu visoku stopu morbiditeta među radno sposobnim stanovništvom.

Postoji potreba za izvođenjem kontrolisanog istraživanja procene moždane VMR, indirektno i moždane autoregulacije, primenom TCD apnea testa pre i posle KEA.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi povezanost stepena karotidne stenoze sa vrednostima Breath Holding Index-a preoperativno.

2. Utvrditi povezanost vrednosti Breath Holding Index-a preoperativno sa težinom kliničke slike.

3. Uporediti vrednost Breath Holding Index-a pre i postoperativno kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom.

2.2. Osnovne hipoteze od kojih se u istraživanju polazi

1. Postoji negativna korelacija između stepena karotidne stenoze i vrednosti Breath Holding Index-a kod bolesnika sa faktorima rizika za razvoj moždanog udara.

2. Veći broj razvijenih kolaterala povećava vrednost Breath Holding Index-a preoperativno.

3. Primena apnea testa i vrednost Breath Holding Index-a pre i postoperativno, smanjuju rizik za nastanka rekurentnog moždanog udara registrujuću oporavak moždane autoregulacije.

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanici

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija, u periodu od 2009-2014. godine, na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Vojvodine, Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine i Klinici za vaskularnu hirurgiju, u Novom Sadu. U istraživanje je bilo uključeno 60 hospitalizovanih punoletnih bolesnika sa prvim ishemijskim moždanim udarom (IMU) i tranzitornim ishemijskim atakom (TIA) u zoni vaskularizacije arterije cerebri anterior (ACA) i arterije cerebri medije (ACM) sa, u obe grupe prisutnom, izolovanom signifikantnom simptomatskom karotidnom stenozom (ACI $\geq 70\%$). To znači da su se u obzir uzeli bolesnici koji su imali parcijalni IMU kao posledicu stenozu ekstrakranijalnog segmenta ACI, zatim tzv. „watershed“ ili „borderzone“ infarkte, lakunarne infarkte (veliĉine $\leq 1,5\text{cm}$) i oni koji nisu imali ranije KEA.

U odnosu na kliniĉke manifestacije bolesnici su podeljeni u tri grupe:

- bolesnici sa TIA i amaurosis fugax,
- bolesnici sa parcijalnim infarktom u zoni ACA ili ACM,
- bolesnici sa lakunarnim infarktom.

Svi bolesnici prethodno su bili usmeno i pismeno informisani uz potpisanu saglasnost u formi „Informacionog pristanka“.

Kriterijumi za iskljuĉivanje bolesnika u istraživanje bili su sledeći: nemogućnost detekcije temporalnog ultrazvuĉnog prozora, bolesnici sa asimptomatskom kontralateralnom ekstrakranijalnom signifikantnom stenozom ili okluzijom ACI, bolesnici sa stenozom ili okluzijom endokranijalnih krvnih sudova i arterija vertebro-bazilarnog sliva, nekooperabilni bolesnici (poremećaj stanja svesti, koma), bolesnici sa masivnim infarktom mozga i izraženim neurološkim deficitom, sa mogućim kardiogenim izvorom embolusa (atrijalna fibrilacija, infarkt srca, prohodan foramen ovale, aneurizma atrijalnog septuma, insuficijencija srĉanih zalistaka), sa hroniĉnom opstruktivnom bolesti pluća, kao i oni koji su odbili potpisivanje „Informisanog pristanka“.

3.2. Metode istraživanja

Dijagnoza IMU i TIA bila je postavljena na osnovu anamnestičkih podataka o postojanju tranzitornog ili stacionarnog fokalnog neurološkog deficita kontralateralno od karotidne stenozе i/ili prolaznog slepila (*amaurosis fugax*) ipsilateralno u odnosu na karotidnu stenozu, na osnovu kliničkog neurološkog pregleda kao i dodatnim neuroimidižing dijagnostičkim metodama (CT mozga, MRI mozga sa magnetnom angiografijom i difuzionim prikazom, CT angiografija i/ili digitalna subtrakciona angiografija).

Svi bolesnici bili su ispitani u smislu uzimanja detaljnih anamnestičkih podataka o sledećim faktorima rizika: prisustvo hipertenzije definisano je kao već registrovana i lečena arterijska hipertenzija na osnovu anamnestičkih podataka, odnosno kao izmerene vrednosti sistolnog pritiska ≥ 140 mmHg i dijastolnog pritiska, ≥ 90 mmHg, u više od dva odvojena merenja tokom hospitalizacije; prisustvo dijabetesa melitusa kao faktora rizika definisano je kao već registrovano i lečeno oboljenje ili novootkrivena glikemija $\geq 7,0$ mmol/l našte; poremećaj metabolizma masti kao faktora rizika definisano je kao već registrovana i lečena hiperlipoproteinemija (HLP) ili novootkrivena serumska hiperholesterolemija $> 5,2$ mmol/l, uz dijagnostikovanje određenog tipa HLP. Kao standardni deo analize ovih faktora rizika, evidentirane su pojedinačne vrednosti nivoa ukupnog holesterola, LDL holesterola (Low Density Lipoprotein), HDL holesterola (High Density Lipoprotein), non HDL holesterola (Non High Density Lipoprotein) i triglicerida, kao i međusobni odnosi pojedinih lipidnih frakcija (LDL/HDL, ukupni holesterol/HDL); pušenje kao faktor rizika beležen je bez obzira na dužinu pušačkog staža i broj konzumiranih cigareta na dan.

Glikemija je određivana standardnim biohemijskim metodama na biohemijskom analizatoru *Bayer Siemens Advia 1800*, dok su analize lipidnog statusa rađene na aparatu *Architect Abbott Diagnostics, Lake Forest, Illinois, United States*, u Centru za specijalna laboratorijska ispitivanja, KC Vojvodine. Kliničkim neurološkim pregledom određivana je težina IMU i TIA prema NIHSS skali (National Institutes of Health Stroke Scale). Stepen funkcionalne zavisnosti i invaliditeta procenjivan je na osnovu mRS skale (modified Rankin Scale), neposredno po prijemu u bolnicu⁹. Vođena je evidencija uzimanja dotadašnje antihipertenzivne, antidijabetične, antilipemične terapije.

U ispitivanju karotidnih arterija koristio se aparat *Aloka ProSound Alpha 10* sa linearnom sondom od 7,5 MHz i uz kombinovani B-mod CDFI (*Color Duplex Flow Imaging*) i PDI (*Power Doppler Imaging*), dok su supraorbitalne arterije registrovane kontinuiranim dopler talasom pomoću sonde od 8 MHz na aparatu *Multidop X4 DWL (Elektronische*

Systeme GmbH). Stepen karotidne stenozе određivan je na osnovu standardizovanih ECST kriterijuma^{99,101}, dok je za potrebe istraživanja karotidna stenozа gradirana na sledeća tri stepena: 70-79%, 80-89% i 90-99%. Spektralnom analizom frekvencije i amplitude doplerovog signala registrovale su se maksimalne sistolne, end-dijastolne vrednosti i srednje brzine strujanja krvi. U definisanju stepena karotidne stenozе, kao dela standardnog dijagnostičkog protokola, beležili su se podaci o morfološkim karakteristikama plaka. Morfološke karakteristike plaka obuhvatile su analizu površine (glatka, neravna, egzulcerisana) i strukture karotidnog plaka (heterogena-od ehogenog i eholucentnog materijala i homogena-sa uniformnom ehografskom gustinom)¹¹⁵.

Za arterije vertebro-bazilarnog sliva i Wilisovog šestougla korišćena je transkranijalna dopler sonografija (TCD) pomoću aparata *Multidop X4, DWL (Elektronische Systeme GmbH)* i sonda od 2 MHz. Arterije Wilisovog šestougla insonirane su kroz temporalni prozor, a obe AV i AB kroz subokcipitalni prozor, prema standardnim tehnikama^{2,90,92-94}. Utvrđena stenozа ili okluzija nekih od ispitivanih arterija predstavljala je kriterijum za neuključivanje bolesnika u istraživanje.

Kolateralni krvotok utvrđivan je u sledećim slučajevima: kroz ACoA, kada je registrovan nefiziološki, obrnuti smer protoka u ACA ipsilateralno u odnosu na karotidnu stenozу; preko ACE kada je registrovan obrnut protok kroz granu AO ipsilateralno; kroz AComP kada je utvrđen porast protoka od 100% u ACP ipsilateralno u odnosu na karotidnu stenozу i povećanjem protoka od 100% u AB¹¹⁶.

Ispitivanje VMR nakon primene potentnog vazoaktivnog stimulusa (zadržavanje disanja-apnea) izvršeno je na sofisticiranom *touch screen* aparatu novije generacije, *VIASYS Sonara Version 04* (Slika 7.).



Slika 7. Aparat Viasys Sonara, Version 04.

Unutar prvih 2 do 5 dana, od pojave prvih simptoma IMU i TIA ili u okviru preoperativne pripreme za KEA, svi bolesnici bili su podvrgnuti apnea testu standardnom tehnikom. Svakom bolesniku prethodno je detaljno objašnjena metoda izvođenja testa⁴.

Bolesnik je ležao podignute glave za 30° u posebnoj prostoriji, bez vizuelnih i akustičkih stimulacija i odgovarajuće sobne temperature, što je bilo obezbeđeno u Kabinetu za ultrazvuk, Klinike za neurologiju. Nakon perioda mirovanja i normalnog disanja, kroz transtemporalne koštane prozore postavljena je sonda od 2 MHz, držana u ruci, za insonaciju prvog segmenta ACM na standardizovanim dubinama (45-55 mm), uz potvrdu dubine koristeći M-mod spektar na monitoru aparata. Uz kontinuirano registrovanje srednje brzine strujanja krvi (BSK) izraženo u cm/sek, praćenje njenog smera i morfološkog izgleda ultrazvučnog spektra, bolesniku se naložilo da zadrži dah u trajanju od najmanje 24 sekunde (optimalno 30 sekundi), a nakon normalnog inspirijuma. Zadržavanje daha vršilo se posle normalnog inspirijuma radi izbegavanja Valsalva efekta koji redukuje krajnju vrednost BSK. Vreme apnee i BSK su se kontinuirano registrovali na monitoru aparata. Nakon prekida apnee, registrovala se maksimalna dobijena vrednosti BSK. Obzirom da aparat poseduje mogućnost automatskog izračunavanja BHI sa istovremenim prikazivanjem vremena apnee, nije se morala koristiti sledeća formula, koja se inače preporučuje za manuelnu kalkulaciju:

$$\text{BHI} = \frac{\text{BSK}_{\text{max}} - \text{BSK}}{\text{BSK}} \times \frac{100}{\text{sek.}}$$

Snimanje se ponovilo 2 puta, obostrano, a nakon odmora od 2 do 3 minuta i perioda normalnog disanja, uz kasnije izračunavanje srednje vrednosti BHI iz oba snimanja. Dobijena vrednosti BHI <0,69, označavala je redukovanu (iscrpljenu) VMR, dok je BHI ≥0,69, ukazivala na očuvanu VMR.

Bolesnici su bili utrazvučno monitorisani mesec i tri meseca posle KEA, upotrebom kolor duplexa karotidnih arterija, TCD VB, TCD Wilisovog šestougla i TCD apnea testa. U istom vremenskom periodu registrovana je i pojava rekurentnog IMU ili TIA.

Tokom sprovođenja ovog istraživanja, poštovala su se sva etička načela, uz prethodno pismeno odobrenje od Etičkog odbora Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu. Svi anamnestički podaci, klinički, laboratorijski i ultrazvučni rezultati beleženi su u medicinski dosije svakog bolesnika. Svi bolesnici dobrovoljno su učestvovali u ovom istraživanju i mogli su u bilo kom trenutku, bez dodatnih objašnjenja, odustati od učešća u bilo kojoj istraživačkoj fazi.

3.3. Statistička analiza podataka

Prilikom statističke obrade podataka, računate su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti. Podaci u predstavljani grafički pomoću stubičastih dijagrama, pita, histograma linijskog i boks dijagrama. Slaganje raspodela promenljivih sa normalnom raspodelom je testirano Kolmogorov Smirnovim testom.

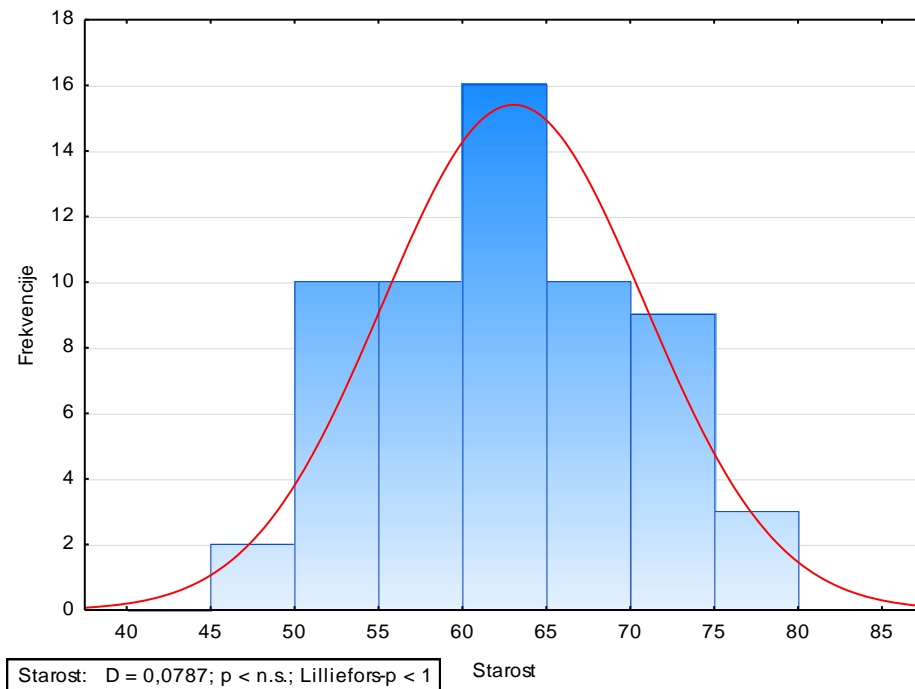
U statističkoj analizi korišćene su parametarske metode: analiza varijanse, analiza varijanse za ponovljena merenja, Dankanov test višestrukog poređenja, t-test, t-test parova, kao i neparametarske metode: hi-kvadrat test, Men Vitnijev i Kruskal Valisov test. Kao mera povezanosti kod neprekidnih promenljivih korišćen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije, za ordinalne promenljive Spirmanov test korelacije ranga.

Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Za statističku obradu podataka korišćeni su Microsoft Excel 2007 i statistički paket Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

4. REZULTATI

U višegodišnje istraživanje uključeno je 60 bolesnika sa prvim IMU ili TIA i simptomatskom karotidnom stenozom $ACI \geq 70\%$. Od ukupnog broja, bilo je 33 (73,3%) osoba muškog pola i 16 (26,7%) osoba ženskog pola. Prosečno starosno doba bilo je $62,9 \pm 7,7$ godina, u rasponu od 46 do 79 godina (grafikon 1.)



Grafikon 1. Distribucija starosne dobi bolesnika

Faktori rizika kod bolesnika sa IMU i TIA

Prema uzrastu, bolesnici su podeljeni u tri starosne grupe: 50-59, 60-69 i preko 70 godina života. (Tabela 1.).

Tabela 1. Demografske karakteristike bolesnika u odnosu na pol

	Ukupno n (%) 60 (100%)	Muški pol 44 (73,33%)	Ženski pol 16 (26,67%)	p-vrednost
Starost				0,90877
50-59	17 (28,3)	13 (29,55)	4 (25)	
60-69	31 (51,7)	22 (50)	9 (56,25)	
≥ 70	12 (20)	9 (20,45)	3 (18,75)	

Legenda: n – broj bolesnika, p – statistička značajnost

Najviše bolesnika doživelo je prvi IMU i TIA u svojoj sedmoj deceniji života, njih 51,7%, dok je 28,3% imalo u šestoj, a 20% bolesnika u osmoj deceniji života. Između pojedinih starosnih grupa, nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na pol ($p > 0,05$). Pojava IMU i TIA podjednako je bila zastupljena između različitih starosnih grupa.

Analizirana je učestalost pojavljivanja ispitivanih faktora rizika za IMU i TIA (hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje i hiperlipidemija) u odnosu na pol (Tabela 2.)

Tabela 2. Distribucija vaskularnih faktora rizika kod bolesnika sa IMU i TIA u odnosu na pol

	Ukupno n (%) 60 (100%)	Muški pol 44 (73,33%)	Ženski pol 16 (26,67%)	p-vrednost
Hipertenzija				0,90349
Odsutna	7 (11,7)	5 (11,4)	2 (12,5)	
Prisutna	53 (88,3)	39 (88,6)	14 (87,5)	
DM				0,04311
Odsutan	45 (75,0)	30 (68,2)	15 (93,75)	
Prisutan	15 (25,0)	14 (31,8)	1 (6,25)	
Pušenje				0,12129
Ne	24 (40,0)	15 (34,09)	9 (56,25)	
Da	36 (60,0)	29 (65,91)	7 (43,75)	
HLP				0,32052
Odsutna	17 (28,33)	14 (31,82)	3 (18,75)	
Prisutna	43 (71,67)	30 (68,18)	13 (81,25)	
Tip HLP				0,56730
II a	5 (8,33)	4 (9,09)	1 (6,25)	
II b	31 (51,67)	22 (50,00)	9 (56,25)	
IV	6 (10,0)	3 (6,82)	3 (18,75)	
V	1 (1,67)	1 (2,27)	0 (0,0)	

Legenda: n – broj bolesnika; DM - dijabetes melitus; HLP - hiperlipoproteinemija, p – statistička značajnost;

Od posmatranih vaskularnih faktora rizika za IMU i TIA u odnosu na pol, hipertenzija je bila zastupljena kod 88,3% bolesnika, hiperlipidemija kod 71,7%, sa dominacijom tipa IIb kod 51,7% bolesnika. Pušenje kao faktor rizika, bilo je zastupljeno kod 60% njih, a dijabetes melitus, kod 25% bolesnika. Među posmatranim varijablama u odnosu na pol, nisu uočene statistički značajne razlike u njihovom pojavljivanju, kako za hipertenziju, hiperlipidemiju i njene tipove, tako i za pušenje ($p > 0,05$).

Jedini faktor rizika gde su uočene statistički značajne razlike između muškog i ženskog pola, bio je dijabetes melitus, kod 31,8% muškaraca i 6,25% žena (**$p=0,04$, $p < 0,05$**). Posmatrano u odnosu na celokupan uzorak, dijabetes melitus nije predstavljao značajan vaskularni faktor rizika za IMU i TIA, jer je bio zastupljen kod samo 25% bolesnika.

Preoperativna vrednost i distribucija BHI, ipsilateralno i kontralateralno u odnosu na karotidnu stenozu

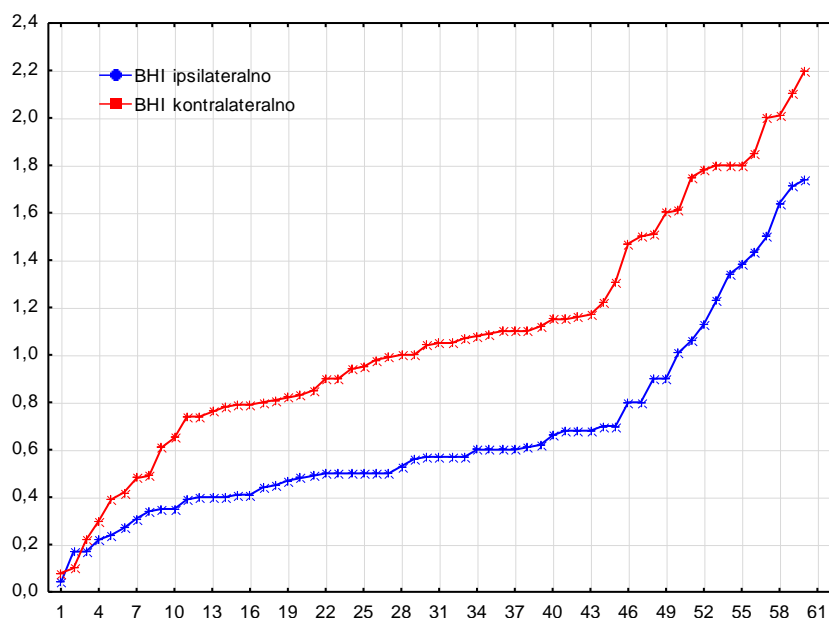
Kod svih 60 bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom i prvim IMU i TIA, primenom TCD apnea testa merena je i računata srednja vrednost Breath Holding Index-a (BHI). Prema ranije utvrđenim kriterijumu, gde vrednost BHI $\geq 0,69$ razdvaja fiziološku od patološke vrednosti, dobijeni su sledeći rezultati: prosečna srednja vrednost BHI na ipsilateralnoj strani karotidne stenozе bila je redukovana ($0,66 \pm 0,39$), raspona od 0,04 do 1,74. Na kontralateralnoj strani, prosečna srednja vrednost BHI bila je fizioloških vrednosti ($1,08 \pm 0,50$), raspona od 0,08 do 2,20 (Tabela 3.).

Tabela 3. Srednja vrednost BHI ipsilateralno i kontralateralno u ispitivanoj grupi

	Prosek \pm SD	Minimum	Maksimum
BHI ipsilateralno	$0,66 \pm 0,39$	0,04	1,74
BHI kontralateralno	$1,08 \pm 0,50$	0,08	2,20

Legenda: BHI – Breath Holding Index; SD – standardna devijacija

Između BHI vrednosti ipsilateralno i kontralateralno postoje statistički značajne razlike, (t-test parova, $p=0,000000$, $< 0,05$) (Grafikon 2).



Grafikon 2. Vrednosti BHI ipsilateralno i kontralateralno poredane po veličini

U posmatranoj grupi, BHI vrednosti ipsilateralno statistički su značajno niže u odnosu na vrednosti sa kontralateralne strane.

Distribucija BHI vrednosti u odnosu na pol, ipsilateralno i kontralateralno

Prilikom poređenja srednjih BHI vrednosti ipsilateralno i kontralateralno između polova, korišćen je Studentov t-test (Tabela 4.).

Tabela 4. Srednja vrednost BHI ipsilateralno i kontralateralno za muški i ženski pol.

	Muški pol	Ženski pol	
	Prosek± SD	Prosek± SD	
BHI ipsilateralno	0,63±0,38	0,76±0,42	0,269626
BHI kontralateralno	1,04±0,44	1,18±0,64	0,344975

Legenda: BHI – Breath Holding Index; SD – standardna devijacija

Srednja BHI vrednost ipsilateralno kod muškog pola bila je redukovana 0,63±0,38, a kod ženskog pola fizioloških vrednosti, 0,76±0,42, ali bez statistički značajne razlike ($p > 0,05$). Sa kontralateralne strane, kod oba pola utvrđene su fiziološke vrednosti, bez međusobne statističke značajnosti ($p > 0,05$).

U analizi uticaja pola na pojavu patološke BHI vrednost ($< 0,69$) ipsilateralno i kontralateralno, korišćenjen je χ^2 test (Tabela 5).

Tabela 5. Učestalost patoloških i fizioloških BHI vrednosti za oba pola, ipsilateralno i kontralateralno.

	Ukupno n (%) 60 (100%)	Muški pol n (%) 44 (73,3%)	Ženski pol n (%) 16 (26,7%)	p-vrednost
BHI ipsilateralno				0,34201
< 0,69	43 (71,7)	33 (75)	10 (62,5)	
≥ 0,69	17 (28,3)	11 (25)	6 (37,5)	
BHI kontralateralno				0,60151
< 0,69	10 (16,7)	8 (18,2)	2 (12,5)	
≥ 0,69	(83,3)	36 (81,8)	14 (87,5)	

Legenda: BHI - Breath Holding Index; p – statistička značajnost; n - broj;

Kod 71,7% bolesnika utvrđena je redukovana BHI vrednost ($< 0,69$) ipsilateralno, dok je kod njih 28,3%, BHI vrednost bila fiziološka. Na kontralateralnoj strani karotidne stenozе obrnuta je vrednost: 83,3% bolesnika imalo je BHI u fiziološkom opsegu ($\geq 0,69$), a 16,7% imalo je redukovane vrednosti. Nije utvrđen statistički značajan uticaj pola na pojavu patološke BHI vrednosti, kako ipsilateralno, tako i kontralateralno ($p > 0,05$).

Poređenje srednjih BHI vrednosti u odnosu na godine starosti bolesnika, ipsilateralno i kontralateralno

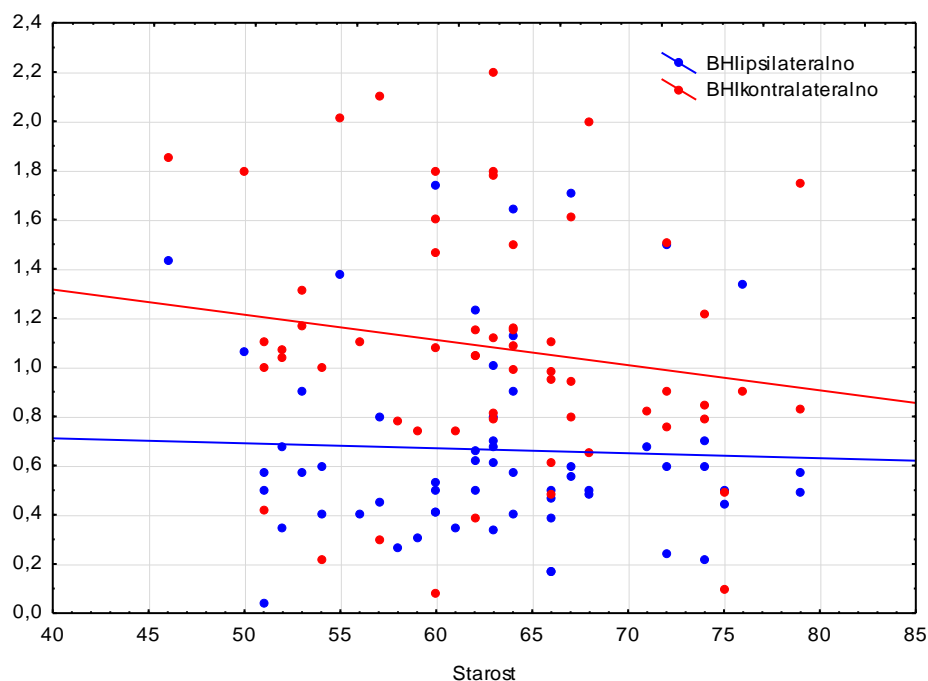
U ovom istraživanju, svi bolesnici grupisani su u tri starosne grupe: 50-59, 60-69 i preko 70 godina života. Obzirom da je samo jedan bolesnik imao 46 godina, uključen je u prvu starosnu grupu. Srednje BHI vrednosti prikazane su u sledećoj tabeli (Tabela 6.).

Tabela 6. Srednje vrednosti i standardne devijacije za BHI ipsilateralno i kontralateralno za različite starosne grupe

	Starost			
	50-59	60-69	≥ 70	
	Prosek±SD	Prosek±SD	Prosek±SD	
BHI ipsilateralno	0,63±0,38	0,69±0,41	0,66±0,32	p>0,05
BHI kontralateralno	1,10±0,40	1,04±0,40	1,01±0,46	p>0,05

Legenda: BHI - Breath Holding Index; p – statistička značajnost; SD- standardna devijacija

Analizom varijanse nisu utvrđene statistički značajne razlike u srednjim vrednostima BHI ipsilateralno i kontralateralno, između starosnih kategorija. Ipsilateralno, srednja vrednost BHI je, u sve tri kategorije, bila patološka (BHI <0,69), dok je kontralateralno zadržala fiziološke vrednosti. Rezultati ukazuju da godine života, odnosno starenje, nema uticaja na redukciju VMR, ipsilateralno (Grafikon 3.).



Grafikon 3. Vrednosti BHI ipsilateralno i kontralateralno u odnosu na starost u ispitivanoj grupi

Poređenje BHI vrednosti BHI ipsilateralno i kontralateralno u odnosu na pojavu ili odsustvo faktora rizika

Deo istraživanja podrazumevao je analizu uticaja hipertenzije, dijabetes melitusa, hiperlipoproteinemije sa tipovima i pušenja na BHI vrednost (Tabela 7A).

Tabela 7 A. Srednje vrednosti BHI ipsilateralno za ispitivane faktore rizika

	BHI ipsilateralno		P
	Faktori rizika prisutni	Faktori rizika odsutni	
	Prosek± SD	Prosek± SD	
Hipertenzija	0,67±0,41	0,62±0,25	0,73
Dijabetes melitus	0,66±0,39	0,68±0,41	0,81
Pušenje	0,69±0,38	0,63±0,42	0,58
HLP	0,72±0,40	0,52±0,35	0,065

Legenda: BHI - Breath Holding Index; HLP – hiperlipoproteinemija; p – statistička značajnost; SD- standardna devijacija

Od ispitivanih faktora rizika ipsilateralno, hipertenzija, dijabetes melitus i pušenje nisu imali uticaj na pojavu patološke srednje vrednosti BHI. HLP je imala srednju vrednost BHI u fiziološkom opsegu (0,72±0,40), ali bez statističke značajnosti u odnosu na bolesnike koji je nisu imali kao faktor rizika (p >0,05).

Kontralateralno, srednja vrednost BHI ostala je u fiziološkom opsegu, bez obzira na prisustvo ili odsustvo faktora rizika (Tabela 7B).

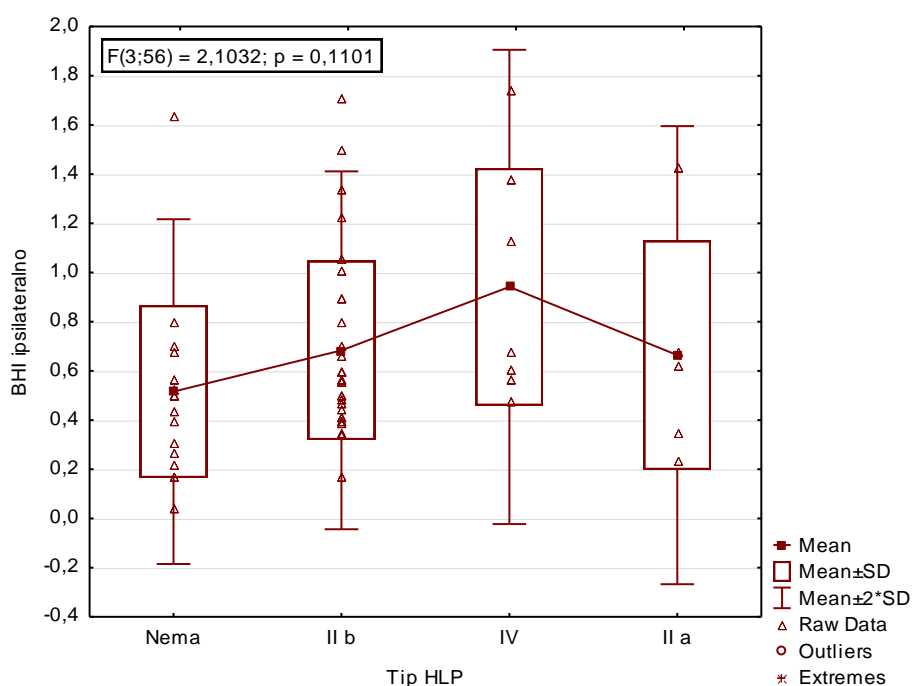
Tabela 7 B. Srednje vrednosti BHI za ispitivane faktore rizika kontralateralno

	Faktori rizika prisutni	Faktori rizika odsutni	
BHI kontralateralno	Prosek± SD	Prosek± SD	P
Hipertenzija	1,06±0,51	1,25±0,43	0,34
Dijabetes melitus	1,02±0,47	1,27±0,54	0,08
Pušenje	1,05±0,51	1,13±0,49	0,58
HLP	1,06±0,46	1,15±0,60	0,53

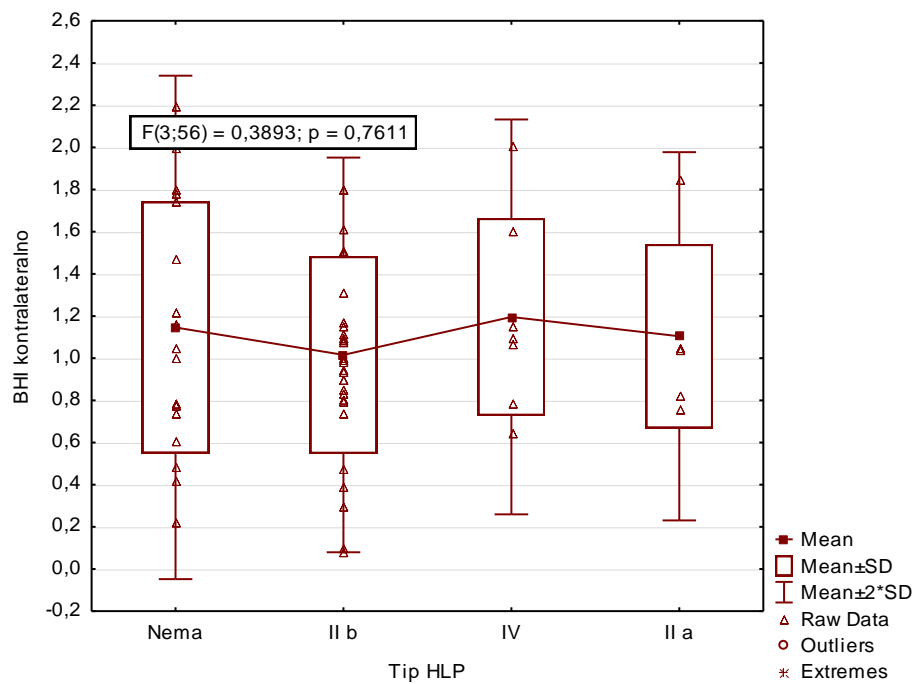
Legenda: BHI - Breath Holding Index; HLP – hiperlipoproteinemija; p – statistička značajnost; SD- standardna devijacija

Ovakvi rezultati, dobijeni t-testom, pokazuju nepostojanje statistički značajnih razlika između srednjih vrednosti BHI, kako ipsilateralno tako i kontralateralno, u odnosu na prisustvo, odnosno odsustvo ispitivanih faktora rizika ($p > 0,05$).

Analizom varijanse utvrđeno je da između bolesnika sa različitim tipovima HLP, nema statistički značajnih razlika između srednjih vrednosti BHI ipsilateralno i kontralateralno (grafikon 4A i 4B).



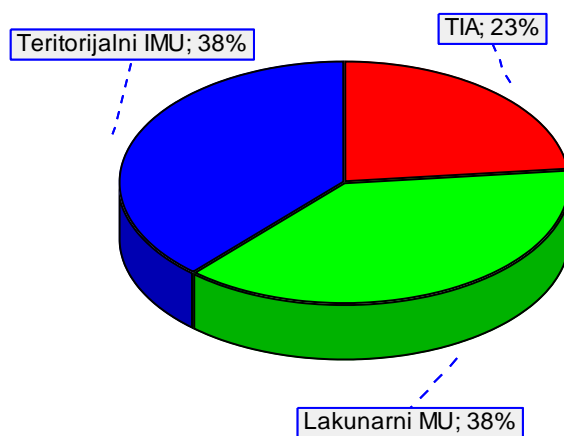
Grafikon 4 A. Tipovi hiperlipoproteinemije i BHI vrednosti, ipsilateralno.



Grafikon 4 B. Tipovi hiperlipoproteinemije i BHI vrednosti, kontralateralno.

Zastupljenost BHI vrednosti kod pojedinih tipova IMU i TIA

Istraživanje je obuhvatilo bolesnike sa lokalizacijom IMU i TIA, prema TOAST klasifikaciji (Grafikon 5A.).



Grafikon 5 A. Zastupljenost pojedinih tipova IMU i TIA u ispitivanoj grupi bolesnika

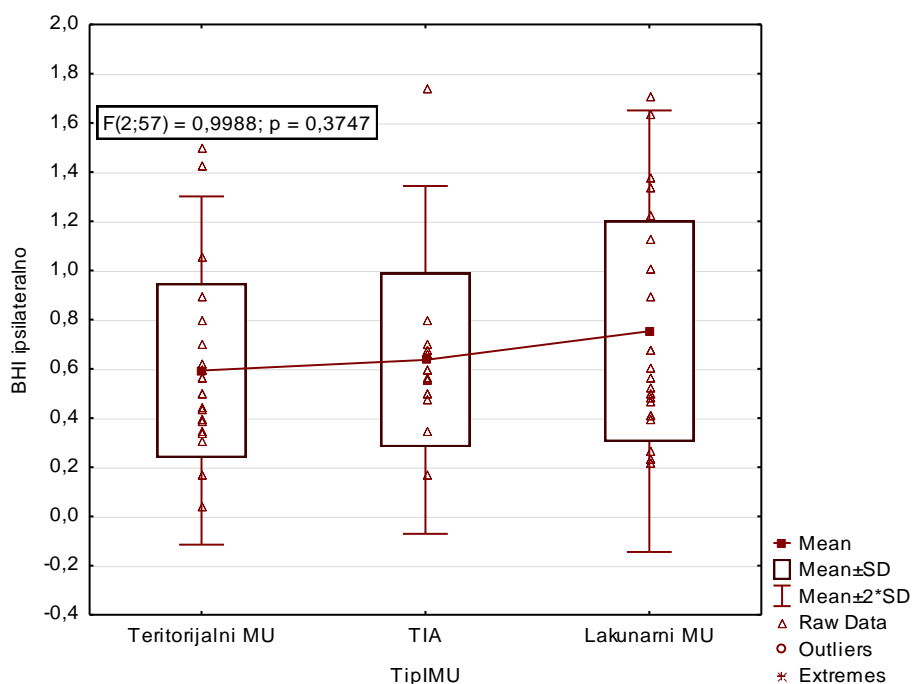
Najčešći tipovi IMU prema TOAST klasifikaciji bili su: moždani udar usled ateroskleroze velikih arterija (aterotrombotični, teritorijalni) i usled okluzije malih krvnih sudova (lakunarni moždani udar), sa podjednakom zastupljenošću, svaki kod 38,3% bolesnika. Na drugom mestu bio je tranzitorni ishemijski atak (TIA) kod 23,3% bolesnika.

Koristeći TCD apnea test, kod različitih tipova IMU i TIA merena je srednja vrednost BHI (Tabela 8A i Grafikon 5B.)

Tabela 8 A . Srednje vrednosti i standardne devijacije za BHI ipsilateralno za različite tipove IMU i TIA

	Tip IMU			
	Teritorijalni	TIA	Lakunarni	
BHI ipsilateralno	Prosek± SD	Prosek± SD	Prosek± SD	
	0,59±0,35	0,64±0,35	0,66±0,45	p>0,05

Legenda: BHI - Breath Holding Index; TIA – tranzitorni ishemijski atak; SD- standardna devijacija; p-statistička značajnost



Grafikon 5 B. Vrednosti BHI kod pojedinih tipova IMU i TIA ipsilateralno

Vrednosti BHI ipsilateralno kod svih tipova IMU i TIA u proseku su bile patološke (BHI <0,69), bez utvrđene statistički značajne razlike međusobno (p >0,05).

Srednje vrednosti i standardne devijacije za BHI kontralateralno kod različitih tipova IMU i TIA su bile fizioloških vrednosti (Tabela 8B).

Tabela 8 B. Srednje vrednosti i standardne devijacije za BHI kontralateralno za različite tipove IMU i TIA

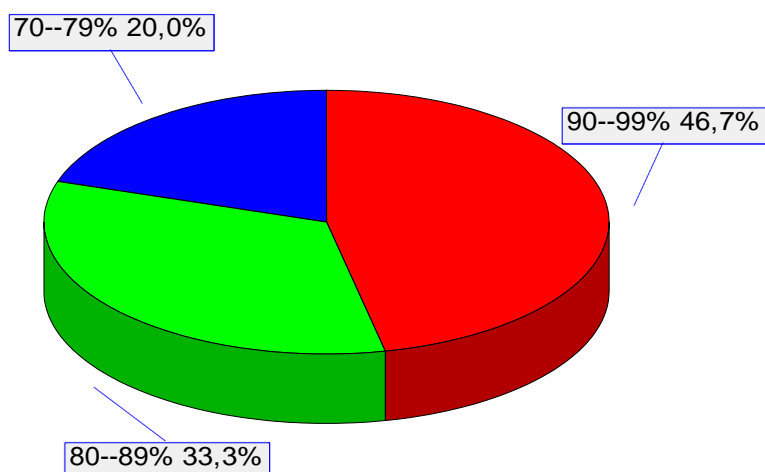
	Tip IMU			
	Teritorijalni	TIA	Lakunarni	
BHI kontralateralno	Prosek± SD	Prosek± SD	Prosek± SD	
	0,97±0,49	1,14±0,55	1,16±0,47	p>0,05

Legenda: BHI - Breath Holding Index; TIA – tranzitorni ishemijski atak; SD- standardna devijacija;p-statistička značajnost

Između pojedinih tipova IMU i TIA nisu postojale statistički značajne razlike u srednjim vrednostima BHI kontralateralno ($p > 0,05$).

Poređenje stepena karotidne stenozе sa BHI vrednostima ipsilateralno

Kod 60 ispitivanih bolesnika, izvršena je gradacija karotidne stenozе na sledeći način: prva grupa sa karotidnom stenozom od 70-79%, druga grupa sa karotidnom stenozom od 80-89% i treća grupa sa 90-99% karotidnom stenozom (Grafikon 6A).



Grafikon 6 A. Učestalost pojedinih grupa karotidne stenozе

Treća grupa karotidne stenozе (90-99%) bila je najučestalija kod 46,7% bolesnika, na drugom mestu po učestalosti bila je druga grupa karotidne stenozе (80-89%) kod 33,3% bolesnika, dok je treće mesto odgovaralo prvoj grupi karotidne stenozе (70-79%), kod njih 20%.

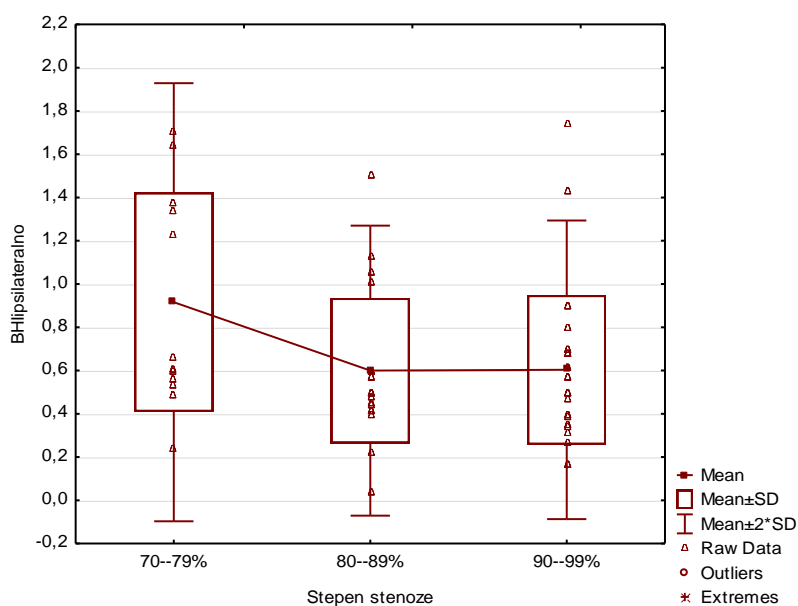
U odnosu na pojedine grupe karotidne stenozе, srednja vrednost i standardna devijacija BHI ipsilateralno prikazana je u sledećoj tabeli (Tabela 9A).

Tabela 9 A. Srednje vrednosti i standardne devijacije za BHI ipsilateralno za različite stepene karotidne stenozе

	Stepen stenozе			
	70-79%	80-89%	90-99%	
BHI preoperativno	Prosek± SD	Prosek± SD	Prosek± SD	
	0,92±0,51	0,60±0,34	0,60±0,35	p<0,05

Legenda: BHI - Breath Holding Index; p - statistička značajnost; SD- standardna devijacija

Kod bolesnika iz prve grupe sa manjim stepenom karotidne stenozе (70-79%) utvrđena je fiziološka BHI vrednost (0,92±0,51), dok je u ostalim grupama, sa većim stepenom karotidne stenozе, vrednost BHI bila značajno snižena (0,60±0,35), (**p=0,04386, p <0,05**), (Grafikon 6B.).



Grafikon 6 B. Vrednosti BHI ipsilateralno u odnosu na stepen karotidne stenozе

U cilju evidentiranja statistički značajnih razlika između pojedinih grupa karotidne stenozе i BHI, korišćen je *Duncan*-ov test višestrukog poređenja. Utvrđeno je da se prva grupa karotidne stenozе (70-79%) statistički značajno razlikuje od ostale dve (80-89% i 90-99%) (Tabela 9B).

Tabela 9 B. *Duncan*-ov test višestrukog poređenja za BHI vrednost kod različitih stepena karotidne stenozе

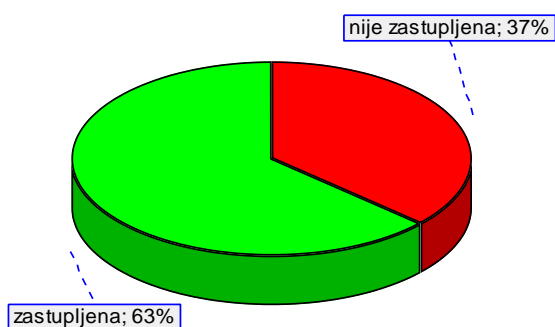
<i>Duncan</i> test za promenljivu BHI ipsilateralno			
Stepen stenozе	70-79%	80-89%	90-99%
	0,92	0,59	0,60
70-79%		0,020837	0,017082
80-89%			0,976897

Legenda: BHI - Breath Holding Index

Analizom je utvrđeno sledeće: što je stepen karotidne stenozе veći, manje su vrednosti BHI ipsilateralno. Ovo je potvrđeno i negativnim koeficijentom korelacije koji je iznosio -0,2 ($p > 0,05$).

Povezanost kolateralne cirkulacije sa vrednostima BHI ipsilateralno.

Korišćenjem ultrazvučnih dijagnostičkih metoda (TCD Wilisovog šestougla, TCD VB sliva i Dopler karotidnih arterija sa spektralnom analizom frekvencija), utvrđivano je postojanje i broj razvijenih kolateralnih puteva (Grafikon 7A i Tabela 10A.).



Kolateralna cirkulacija

Grafikon 7 A. Zastupljenost kolateralne cirkulacije

Kod 60 bolesnika sa karotidnom stenozom, kolateralna cirkulacija utvrđena je kod 63,3% bolesnika, dok kod ostalih 36,7%, nije utvrđena.

U sledećoj tabeli prikazana je zastupljenost pojedinih tipova kolateralne cirkulacije.

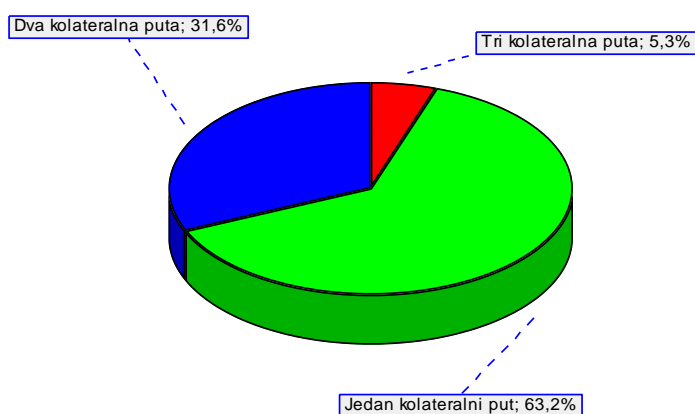
Tabela 10A. Zastupljenost pojedinih tipova kolateralne cirkulacije

Tip kolateralne cirkulacije	n(%)
Nije registrovana	22 (36,7)
AComA	2 (3,3)
AComP	10 (16,7)
Ekstra/Endo	13 (21,7)
AComA+AComP	5 (8,3)
AComA+Ekstra/Endo	3 (5,0)
AComP+Ekstra/Endo	4 (6,7)
AComA+AComP+Ekstra/Endo	2 (3,34)

Legenda: AComA – Arteria Communicans Anterior; AComP – Arteria Communicans Posterior; Ekstra/Endo – Ekstrakranijalno-endokranijalni tip;n-brojbolesnika.

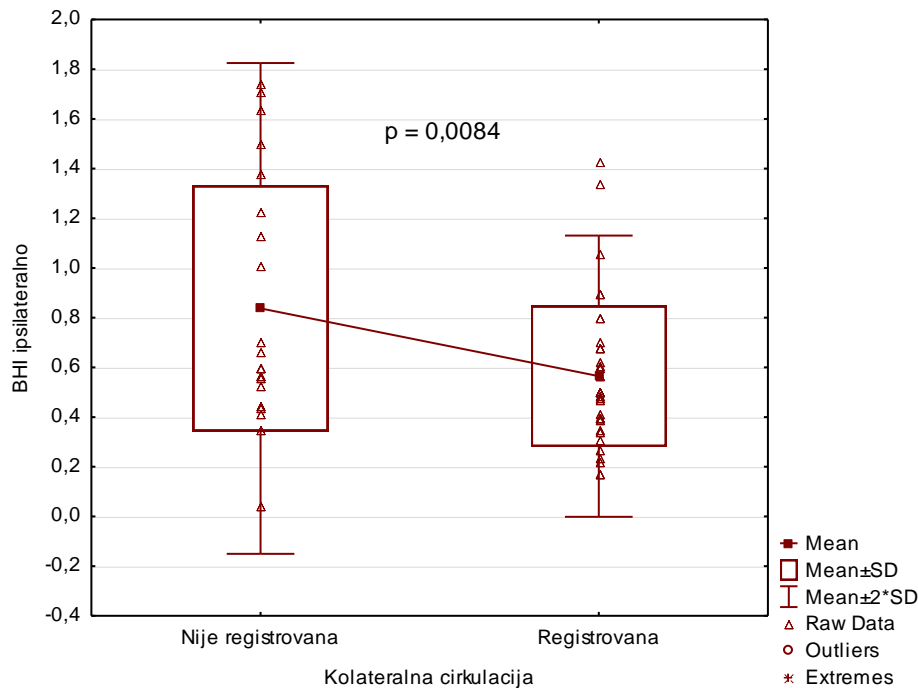
U grupi sa postojećom kolateralnom cirkulacijom, njih 21,7% bolesnika imalo je razvijen ekstrakranijalno-endokranijalni tip (preko *A. ophthalmica-e*). Kod 16,7% bolesnika utvrđen je kolateralni put preko *A.Communicans Posterior*, kao drugi po učestalosti, dok su ostali oblici kolateralne cirkulacije bili zastupljeni u manjem procentu ($\leq 8,3\%$).

U odnosu na broj razvijenih kolateralnih puteva, 40% bolesnika imalo je samo jedan, dok je 31,6% njih imalo dva razvijena kolateralna puta. Sa tri razvijena kolateralna puta, bilo je 5,3% bolesnika (Grafikon 7B.).



Grafikon 7 B. Zastupljenost broja utvrđenih kolateralnih puteva

Daljim merenjem BHI vrednosti kod grupa sa i bez registrovane kolateralne cirkulacije, dobili su se sledeći rezultati (Grafikon 7C.).



Grafikon 7 C. Vrednosti BHI u odnosu na kolateralnu cirkulaciju

U grupi bez registrovane kolateralne cirkulacije utvrđena je fiziološka srednja vrednost BHI ($0,84 \pm 0,49$), dok je grupa sa postojećom kolateralnom cirkulacijom imala patološku srednju vrednost BHI ipsilateralno ($0,56 \pm 0,28$). Rezultati t-testa ukazuju na postojanje statistički značajnih razlika između srednjih vrednosti BHI ($p=0,008426$, $p < 0,05$). Bolesnici bez registrovane kolateralne cirkulacije imali su očuvanu VMR u odnosu na grupu sa registrovanom kolateralnom cirkulacijom i redukovanom VMR.

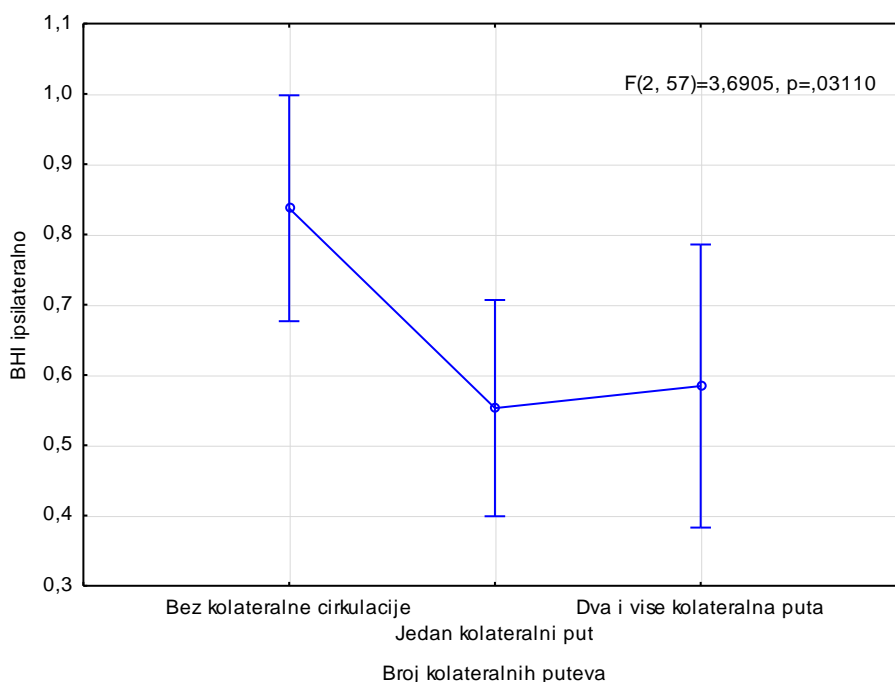
Analizirajući povezanost broja razvijenih kolateralnih puteva sa vrednostima BHI, bolesnici su grupisani u dve grupe: prva grupa sa jednim i druga, sa dva i više kolateralnih puteva. Imajući u vidu da su dva bolesnika imala tri razvijena kolateralna puta, oba su uvrštena u drugu grupu, radi dobijanja preciznijih statističkih rezultata (Tabela 10B).

Tabela 10 B. Srednje vrednosti i standardne devijacije za BHI u odnosu na broj razvijenih kolateralnih puteva

	Broj kolateralnih cirkulacija		
	Bez kolateralne cirkulacije	Jedan kolateralni put	Dva i više kolateralna puta
BHI ipsilateralno preoperativno	Prosek± SD	Prosek± SD	Prosek± SD
	0,84±0,49	0,55±0,27	0,58±0,31
			p<0,05

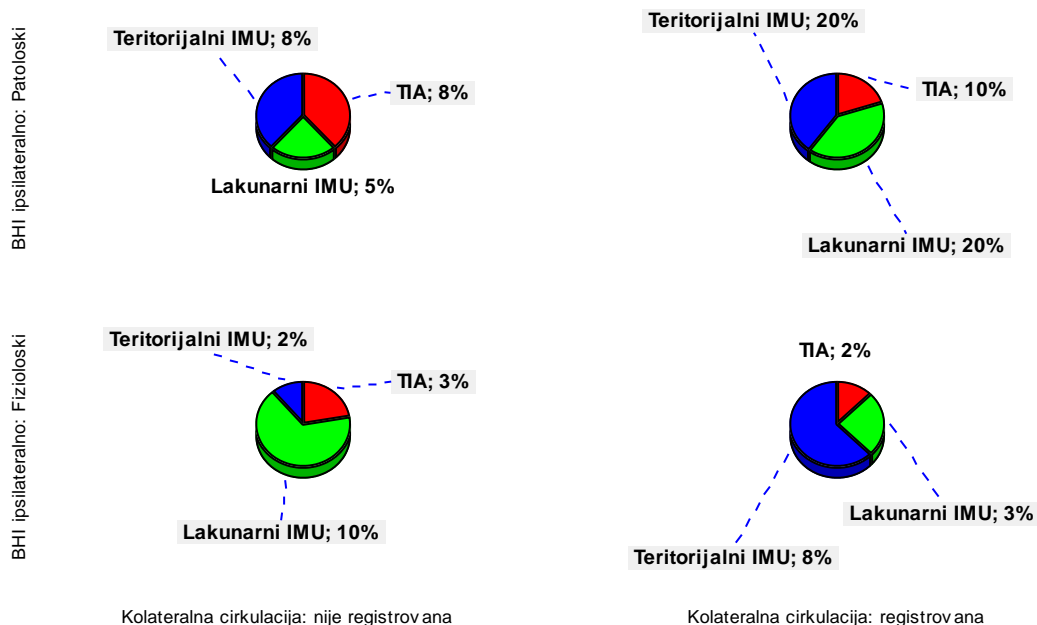
Legenda: BHI - Breath Holding Index; p - statistička značajnost; SD- standardna devijacija

Analizom varijanse utvrđene su statistički značajne razlike u BHI vrednostima ipsilateralno između posmatranih grupa. Grupa bez registrovane kolateralne cirkulacije imala je fiziološku srednju vrednost BHI (0,84±0,49), koja je veća u odnosu na grupe sa jednom ili više razvijenih kolateralnih puteva, kod kojih je utvrđena redukovana srednja BHI vrednost ipsilateralno ($\leq 0,58\pm 0,31$) ($p=0,03110$, $p<0,05$) (Grafikon 7D.).



Grafikon 7 D. Srednje vrednosti BHI u odnosu na broj razvijenih kolateralnih puteva

U cilju utvrđivanja uticaja pojedinih tipova IMU i TIA na BHI vrednost, u grupama sa i bez registrovane kolateralne cirkulacije, dobijeni su sledeći rezultati (Grafikon 7E)



Grafikon 7 E. Zastupljenost pojedinih tipova IMU i TIA u odnosu na patološku i fiziološku BHI vrednost, u grupi bez i sa kolateralnom cirkulacijom

U grupi bez registrovane kolateralne cirkulacije sa fiziološkim vrednostima BHI ipsilateralno, nije utvrđena statistički značajan uticaj tipova IMU i TIA na vrednost BHI ($p > 0,05$), iako se registrovala nešto veća učestalost lakunarnog IMU (66,7%) sa očuvanom VMR. Slični rezultati utvrđeni su i u grupi sa registrovanom kolateralnom cirkulacijom, ali redukovanom BHI vrednošću ipsilateralno ($p > 0,05$). U ovoj grupi teritorijalni i lakunarni IMU (po 40%) ispoljili su nesignifikantan uticaj na pojavu patološke BHI vrednosti.

Analiziran je uticaj stepena karotidne stenozе na BHI vrednost ipsilateralno, u grupi sa i bez registrovane kolateralne cirkulacije (Tabela 10C).

Tabela 10 C. Distribucija stepena karotidne stenozе u grupi sa i bez registrovane kolateralne cirkulacije u odnosu na fiziološku/patološku BHI vrednost.

Neregistrovana kolateralna cirkulacija:				
BHI ipsilateralno	Stepen stenozе			Ukupno
	90--99%	80--89%	70--79%	
Patološki	2 (15,38%)	7 (53,85%)	4 (30,77%)	13
Fiziološki	2 (22,22%)	3 (33,33%)	4 (44,44%)	9
Registrovana kolateralna cirkulacija				
BHI ipsilateralno	Stepen stenozе			Ukupno
	90--99%	80--89%	70--79%	
Patološki	18 (60,00%)	9 (30,00%)	3 (10,00%)	30
Fiziološki	6 (75,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	8

Legenda: BHI - Breath Holding Index

U grupi bez registrovane kolateralne cirkulacije koja je imala fiziološke vrednosti BHI ipsilateralno, nije utvrđen statistički značajan uticaj stepena karotidne stenozе na vrednost BHI ($p > 0,05$), iako se registrovala dominacija karotidne stenozе nižeg stepena (70-79%) kod 44,4% bolesnika. Dakle, očuvanu VMR ima karotidna stenoza od 70-79%.

Slični rezultati utvrđeni su i u grupi sa registrovanom kolateralnom cirkulacijom, ali redukovanom BHI vrednošću ipsilateralno ($p > 0,05$). U ovoj grupi, najveću zastupljenost imala je karotidna stenoza najvećeg stepena (90-99%), u 60% bolesnika, ali bez statističke značajnosti. Veći stepen karotidne stenozе ima razvijenu kolateralnu cirkulaciju, ali i veći stepen iscrpljenosti VMR.

Poređenje srednjih vrednosti BHI ipsilateralno preoperativno, mesec i tri meseca posle KEA

Srednje vrednosti BHI ipsilateralno praćene su tokom vremena, preoperativno, 30 i 90 dana posle karotidne endarterektomije (KEA) U tabeli 11A prikazane su srednje vrednosti i standardne devijacije BHI ipsilateralno u posmatranom vremenskom periodu.

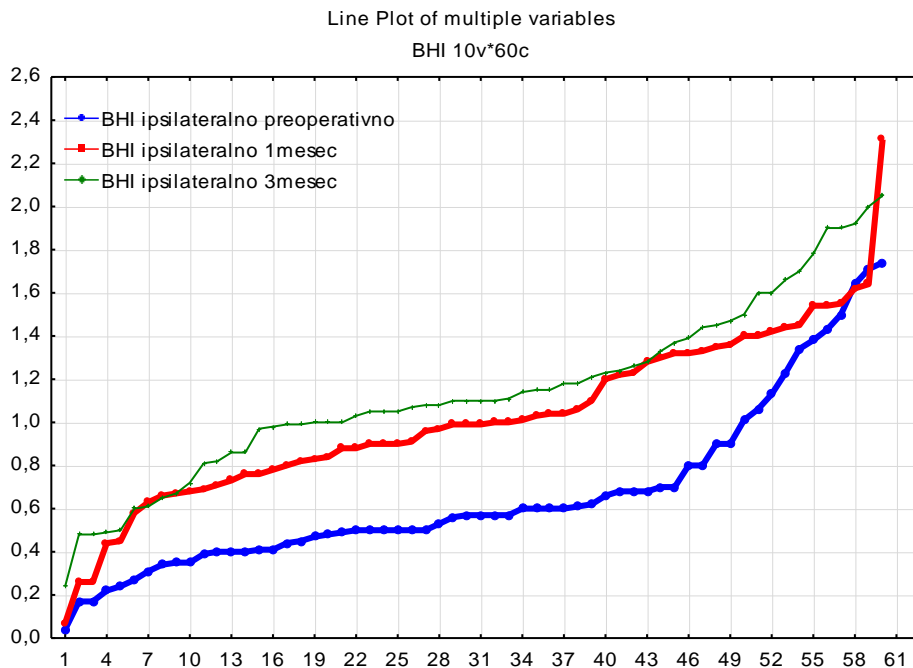
Tabela 11 A. Srednje vrednosti BHI ipsilateralno preoperativno i postoperativno

	Prosek±SD
BHI ipsilateralno	0,66±0,39
BHI 1 mesec postoperativno	1,02±0,39
BHI 3 meseca postoperativno	1,15±0,41

Legenda: BHI - Breath Holding Index; SD- standardna devijacija

BHI vrednost imala je karakteristiku pozitivnog rasta, odnosno patološka BHI vrednost u preoperativnom periodu ($0,66 \pm 0,39$) dostigla je fiziološke vrednosti postoperativno, nakon 30 ($1,02 \pm 0,39$) i 90 dana ($1,15 \pm 0,41$). Analizom varijanse uvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između srednjih vrednosti BHI ipsilateralno u preoperativnom i postoperativnom periodu ($p=0,00000$, $p < 0,05$).

Za sve bolesnike, vrednosti BHI ipsilateralno u posmatranom vremenskom periodu prikazane su na sledeći način (Grafikon 8).



Grafikon 8. BHI vrednosti ipsilateralno u posmatranom periodu poređane po veličini

Postoperativne BHI vrednosti značajno se menjaju u odnosu na vrednosti iz preoperativnog perioda. Registrovan je značajan oporavak BHI vrednosti u postoperativnom periodu, gde su linearno prikazane vrednosti BHI, skoro paralelne, posmatrajući prvi i treći mesec posle KEA.

Koristeći *Duncan*-ov test višestrukog poređenja, utvrđeno je da se sve tri prosečne vrednosti međusobno statistički razlikuju, gde je $p < 0,05$ (Tabela 11B).

Tabela 11 B. Duncan-ov test i srednja vrednost BHI tokom vremena

Duncan test za promenljivu BHI ipsilateralno			
	Preoperativno 0,66	30 dana posle KEA 1,02	90 dana posle KEA 1,15
Preoperativno		0,000103	0,000059
1 mesec posle KEA			0,030961

Legenda: BHI - Breath Holding Index; KEA karotidna endartrektomija

Preciznije, srednja vrednost BHI mesec dana posle KEA statistički se značajno razlikuje od srednje vrednosti BHI u preoperativnom periodu. Srednja vrednost BHI tri meseca posle KEA statistički se značajno razlikuje od srednje vrednosti BHI iz preoperativnog perioda.

Koeficijenti korelacije između posmatranih BHI vrednosti tokom vremena, prikazani su tabelarno (Tabela 11C).

Tabela 11 C. Korelacija BHI vrednosti ipsilateralno tokom vremena

	BHI preoperativno	BHI 30 dana posle KEA	BHI 90 dana posle KEA
BHI preoperativno	1,000000	0,270026	0,203826
BHI 1 mesec posle KEA	0,270026	1,000000	0,633885
BHI 3 meseca posle KEA	0,203826	0,633885	1,000000

Legenda: BHI - Breath Holding Index; KEA karotidna endartrektomija

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na postojanje pozitivne linearne korelacije između vrednosti BHI ipsilateralno, pre i posle KEA. Što je veća BHI vrednost preoperativno, veća je i u postoperativnom periodu.

U ispitivanoj grupi bolesnika, jedan bolesnik (1,66%) doživeo je rekurentni lakunarni IMU ipsilateralno, u prva tri meseca postoperativnog perioda.

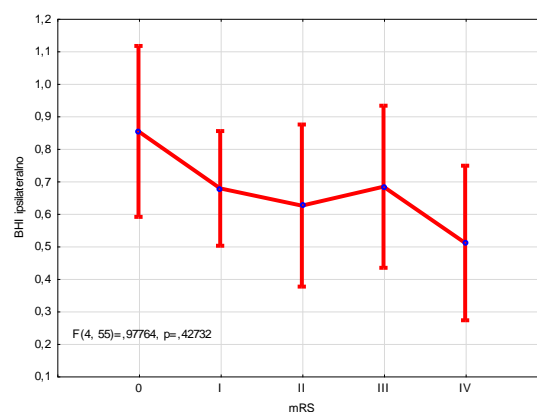
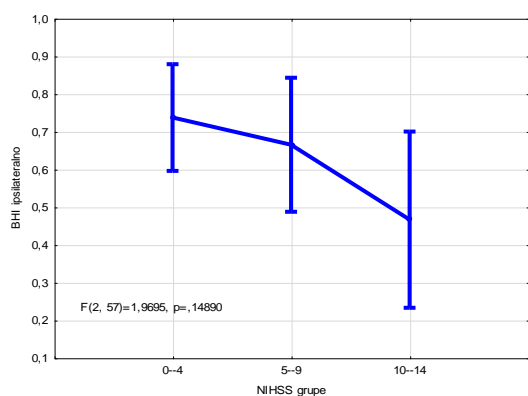
Povezanost težine kliničke slike i vrednosti BHI preoperativno

Koristeći NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) i mRS (modified Rankin Scale) skale, procenjena je težina IMU i TIA i funkcionalna onesposobljenost kod svih bolesnika.

U ispitivanoj grupi, NIHSS skala bila je u rasponu od 0 do 14, gde vrednost 14 označava srednje tešku kliničku sliku. Prosečna težina IMU i TIA procenjena prema NIHSS skali bila je <5 (0-14), dok je prosečna težina funkcionalne zavisnosti, izražena kroz modifikovanu Rankinovu skalu onesposobljenosti (mRS), iznosila 2 (0-5). Većina bolesnika imala je kliničku sliku blagog IMU i TIA, dok je kod 1,83% njih, klinička slika odgovarala srednje teškom IMU (NIHSS 10-14).

Slični rezultati odnose se i na mRS skalu gde je najveći broj bolesnika (33,3%) imalo mRS I, što odgovara potpunoj nezavisnosti bolesnika u svakodnevnim životnim aktivnostima.

U daljem radu analiziran je uticaj i povezanost BHI vrednosti sa NIHSS i mRS, odnosno sa težinom IMU i TIA. Radi preciznijeg računanja, bolesnici su grupisani na tri grupe, u odnosu na vrednosti NIHSS skale: 0-4, 5-9 i 10-14 (Grafikon 9A i 9B).



Legenda: NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS- Modified Rankin Scale, BHI- Breath Holding Index.

Grafikon 9 A i 9 B. Distribucija srednjih vrednosti BHI u odnosu na grupe NIHSS i mRS.

Za merenje korelacije između BHI vrednosti i NIHSS skale, korišćen je Spirmanov koeficijent korelacije ranga na osnovu koga je utvrđena negativna vrednost -0,27. Sa porastom NIHSS, opada vrednost BHI ipsilateralno. Ovaj koeficijent korelacije statistički je značajno različit od nule (**p <0,05**).

Slično je i kod merenja korelacije između srednjih vrednosti BHI i mRS skale: utvrđena je negativna vrednost -0,22, što znači da sa porastom vrednosti mRS, opada vrednost BHI ipsilateralno. Ova korelacija statistički je značajno različita od nule (**p <0,05**).

Postoji negativna korelacija između NIHSS i mRS i BHI vrednosti ipsilateralno. Veći NIHSS i mRS (teži IMU i veća funkcionalna zavisnost) odgovaraju patološkim BHI vrednostima i iscrpljenoj moždanoj autoregulaciji.

5. DISKUSIJA

U ovom prospektivnom istraživanju ispitivana je vazomotorna reaktivnost, kao indirektni pokazatelj moždane autoregulacije, kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom i ishemijskim moždanim udarom (IMU) ili tranzitornim ishemijskim atakom (TIA). Korišćenjem TCD apnea testa i poređenjem vrednosti BHI pre, mesec i tri meseca posle karotidne endarterektomije (KEA), dobijene su informacije o promeni moždane hemodinamike tokom posmatranog vremenskog perioda.

Poznato je da prisustvo nepromenljivih faktora rizika (pol, starost) i promenljivih (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, pušenje) imaju uticaja na nastanak IMU i TIA. Postojanje jednog ili više faktora rizika, kao i dužina njihovog trajanja u pozitivnoj su korelaciji sa procesom ateroskleroze i pojavom IMU i TIA. Bilo da deluju izolovano ili kombinovano, pomenuti faktori rizika mogu se smatrati prediktorima IMU i TIA^{9,10,12,14,17}.

U ovom istraživanju koje je obuhvatilo 60 bolesnika, IMU i TIA bili su najčešći kod muškog pola (73%), sa nešto većom zastupljenošću u sedmoj deceniji života (52%). Nije bilo značajne razlike u pojavi vaskularnih faktora rizika podložnih korekciji: hipertenzije, hiperlipidemije i pušenja posmatrano u odnosu na pol. Prvo mesto po zastupljenosti odgovaralo je arterijskoj hipertenziji, drugo-hiperlipidemiji, a treće mesto-pušenju, što nije značajno odstupalo od rezultata drugih studija^{9, 12, 14}. Dijabetes melitus kod muškog pola, bio je značajan aterosklerotski faktor rizika za pojavu IMU i TIA, sa zastupljenošću kod 25% bolesnika. Slični rezultati nalaze se u Brunekovoj studiji, gde su Bonota i sar.¹¹⁷ utvrdili da je dijabetes kod muškaraca, značajan nezavisni prediktor za razvoj karotidne ateroskleroze, dok je većina drugih istraživanja utvrdila udruženost dijabetesa i karotidne ateroskleroze kod ženskog pola¹¹⁸⁻¹²⁰.

Patoanatomsku osnovu karotidne bolesti čini hronični aterosklerotski proces, udružen sa faktorima rizika koji mogu delovati izolovano, ali i kumulativno. U ovom istraživanju se ni za jedan od ispitivanih faktora rizika, ne može reći da je prediktor IMU i TIA, što upućuje na njihovo moguće kumulativno dejstvo ili medikamentozno dobro regulisane faktore rizika. Na kumulativnu odnosno multifaktorijalnu ulogu faktora rizika, ukazuje i *Framingham Heart Study*¹²¹. Prema ovoj višedecenijskoj studiji, saznanje da je verovatnoća pojave IMU ili TIA povećana prisustvom više faktora rizika, može pomoći u izboru odgovarajućeg terapijskog i preventivnog delovanja. Rana detekcija multiplih proaterosklerotskih faktora rizika veoma je važna, posebno kod bolesnika sa definisanom karotidnom bolešću.

Deo ovog istraživanja analizirao je distribuciju vrednosti BHI i moždane VMR primenom TCD apnea testa, ipsilateralno i kontralateralno u odnosu na karotidnu stenozu. Granična vrednost koja razdvaja fiziološku od patološke BHI, podrazumeva da vrednost BHI $<0,69$ odgovara redukovanoj VMR. U istraživanju je preko 2/3 bolesnika (71,7%) imalo redukovanu BHI vrednost ipsilateralno ($0,66 \pm 0,39$), dok je na kontralateralnoj strani, većina njih (83,3%) imala fiziološke vrednosti BHI ($1,08 \pm 0,50$). Ovakvi rezultati upućuju na postojanje signifikantno različite intrakranijalne hemodinamike karotidne bolesti, posmatrajući je ipsilateralno i kontralateralno.

Silvestrini i sar.⁶⁸, koristeći TCD apnea test na uzorku od samo 20 ispitanika sa karotidnom stenozom su došli do istih rezultata. Njihova studija, pored hemodinamskog efekta, sugerše i na uticaj arterijsko-arterijske mikroembolizacije iz karotidnog plaka, što odgovara drugom mehanizmu nastanka IMU i TIA. Naši rezultati potvrđuju i rezultate Muller i sar.¹²² koji su kombinovali dva vazoaktivna testa: TCD apnea test i acetazolamid test. Kod 74 bolesnika sa unilateralnom simptomatskom karotidnom stenozom (ACI $\geq 50\%$) i karotidnom okluzijom, utvrdili su značajno redukovanu VMR ipsilateralno u odnosu na kontralateralnu stranu ACI, bez razlike u dobijenim rezultatima između primenjenih testova. Pored usaglašenosti njihovih i rezultata ovog istraživanja, ističe se i relevantnost TCD apnea testa sa drugim vazoaktivnim testovima u ispitivanju autoregulatornih osobina moždane cirkulacije.

Hemodinamski efekat simptomatske karotidne stenozе odnosi se na kompromitaciju moždane cirkulacije ipsilateralno na mestu stenozе, ali i distalno, u smislu promena u vazodilatatornom kapacitetu na endokranijalnom nivou. Izostanak vazodilatatornog autoregulatornog odgovora na hiperkapniju predstavlja hemodinamsku osnovu za nastanak IMU i TIA. Pored hemodinamskog mehanizma, moguć je i arterijsko-arterijski mehanizam izazvan mikroembolizacijom porekla karotidnog plaka. Pojedini autori naglašavaju da sva ipsilateralna područja mozga nemaju isti vazodilatatorni odgovor. Usled hronično oštećene autoregulacije, za pojedine moždane strukture karakteristična je već postojeća maksimalna vazodilatacija arteriola. U tom slučaju, karotidni mikroembolusi mogu dobiti simptomatske karakteristike i tako doprineti izjednačavanju hemodinamskog i mikroembolijskog mehanizma karotidne bolesti u razvoju IMU ili TIA^{68, 122, 123}.

Iako se ne zna tačan mehanizam kontrole moždane cirkulacije, nekoliko bioloških varijabli mora se uzeti u obzir: konstantno smanjivanje BSK, počevši od šeste godine do kraja sedme decenije života, uvećana CBF kod žena sa 3-5% većom BSK u ACM, kao i značajna individualna zavisnost BSK od PaCO₂¹²⁴. Analizirajući uticaj pola, godina starosti i

ispitivanih faktora rizika na moždanu VMR, ovo istraživanje nije utvrdilo postojanje recipročnog odnosa posmatranih varijabli i moždane autoregulacije, ipsilateralno i kontralateralno. Redukovana VMR podjednako je bila zastupljena među polovima ipsilateralno (75% muškaraca:62,5% žena). Ipsilateralno u odnosu na karotidnu stenozu, postojala je grupa bolesnika sa očuvanom VMR, kod dominantno ženskog pola (25% muškaraca:37,5% žena). Iako nije postojala signifikantna značajnost, može se prepostaviti da ženski pol poseduje veću osetljivost glatkomišićnih ćelija na primenjeni stimulus i time veću BSK u ispitivanoj ACM. Literaturni podaci koji se odnose na uticaj pola i starosti na VMR, nisu dovoljno konzistentni. U nekoliko istraživanja navodi se da je VMR veća kod mlađih žena nego kod muškaraca, što se povezuje sa fiziološkim protektivnim uticajem visokog nivoa estrogena^{125, 126}.

U procesu starenja, moždana vaskulatura podleže različitim strukturnim i biohemijskim promenama, u smislu gubitka elastičnosti i dominacije vaskularne rigidnosti gde se očekuje postepena redukcija BHI tokom godina života. Posmatrajući sve tri starosne kategorije (50-59, 60-69 i ≥ 70 godina), u ovom istraživanju nije bilo međusobne razlike u redukovanoj VMR ipsilateralno, dok je na kontralateralnoj strani, VMR bila fizioloških vrednosti. Godine života kod naših bolesnika, nisu imale uticaj na smanjivanje VMR ipsilateralno, slično kao i ispitivani faktori rizika (hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje, hiperlipidemija sa pojedinim tipovima).

Prema nekim istraživanjima, starost i moždana VMR linearno su povezani¹²⁴⁻¹²⁷. Rezultate ovog istraživanja potvrđuju Maeda i sar.¹²⁸ koji nisu utvrdili značajan uticaj pola i godina života na VMR, u grupi od 33 simptomatskih, 13 asimptomatskih bolesnika i 25 zdravih osoba. Do sličnih rezultata došli su Davis i sar.¹²⁹ koji nisu našli pozitivan efekat pola i starenja na VMR. Istraživanje koje su sproveli Schwertfeger i sar.¹²⁷ koristeći TCD acetazolamid test, nije pokazalo značajnu razliku VMR u trogodišnjem vremenskom periodu. Pri poređenju naših rezultata sa prethodna dva, moraju se uzeti u obzir sledeće činjenice: njihovi ispitanici pripadali su zdravoj populaciji i time su se strukturno razlikovali od bolesnika našeg istraživanja.

Postoje istraživanja koja se odnose na udruženost različitih faktora rizika i vazomotorne reaktivnosti u kojima broj ispitanika, metodologija kao i različiti dijagnostički testovi mogu imati uticaja i na različite rezultate. Tako, Markus i sar. ispitujući VMR upotrebom Xenon¹²⁸ metode kod 117 bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom, nisu našli nijedan od ispitivanih faktora rizika (hipertenzija i dijabetes) sa uticajem na VMR, osim ženskog pola¹³⁰. Krdžić i sar.¹³¹, u svom istraživanju koristili su TCD apnea testa i nisu

utvrdili značajan uticaj ispitivanih faktora rizika na redukciju VMR kod signifikantne karotidne stenoze, potvrđujući rezultate ovog istraživanja.

Kod naših bolesnika razmatra se mogućnost multifaktorijalnog dejstva pomenutih varijabli na moždanu autoregulaciju u dužem vremenskom periodu, ali i činjenica da je većina njih bila medikamentozno lečena sa relativno regulisanim faktorima rizika. Nijedan od ispitivanih faktora rizika ne može se smatrati nezavisnim prediktorom IMU i TIA. Obzirom da ovo istraživanje nije utvrdilo značajan uticaj promenljivih i nepromenljivih faktora rizika na VMR, omogućena je realna procena povezanosti pojedinih tipova IMU i TIA sa VMR, bez uticaja drugih činilaca.

U zavisnosti od dužine trajanja prekida cirkulacije kod simptomatske karotidne bolesti, nastaje TIA, lakunarni ili teritorijalni IMU. Deo ovog istraživanja podrazumevao je poređenje VMR između pojedinih podtipova IMU i TIA, koristeći TOAST klasifikaciju.

Bolesnici ovog istraživanja imali su podjednaku distribuciju teritorijalnog i lakunarnog IMU (svaki po 38%). Najmanje zastupljena bila je TIA sa kliničkom slikom fokalnih motornih, senzitivnih i/ili monookularnih smetnji vida tranzitornog karaktera. Kod svih podtipova IMU i TIA, BHI vrednost bila je redukovana ipsilateralno sa najnižim BHI vrednostima kod teritorijalnog IMU, bez međusobno značajne razlike, dok je na kontralateralnoj strani, BHI vrednost bila u fiziološkom opsegu. Ovakvi rezultati ukazuju na sličan ili isti intrakranijalni hemodinamski mehanizam između različitih podtipova IMU i TIA, ipsilateralno.

Postoje studije koje su koristile različite vazoaktivne stimulse kao i savremene neuroimidžing tehnike u istraživanju VMR. Novak i sar.¹³² koristeći TCD reinhalaciju CO₂ u autoregulacionom odgovoru, kod 20 bolesnika sa blagim IMU, utvrdili su redukovanu VMR na ipsilateralnoj hemisferi, dok je na kontralateralnoj strani, VMR bila u fiziološkim granicama. Maeda i sar.¹²⁸, koristeći TCD inhalaciju 5% CO₂ kod 33 bolesnika, utvrdili su značajno redukovanu VMR ipsilateralno kod kortikalne lokalizacije IMU sa karotidnom stenozom ACI $\geq 90\%$, u odnosu na kontralateralnu asimptomatsku ACI. Studija Levine i sar.⁷⁴ kod 18 bolesnika sa signifikantnom karotidnom stenozom, ukazuje na značajno redukovanu VMR kod TIA ipsilateralno, koristeći PET metodu i inhalaciju 5% CO₂.

Redukovana VMR kod različitih podtipova IMU posledica je hronične distalne vazodilatacije u odnosu na karotidnu stenozu, doprinoseći neosetljivosti arteriola na aplikovani vazoaktivni stimulus. Redukovana VMR kod TIA potvrđuje postojanje hronične vazodilatacije i nakon prestanka simptoma TIA¹³³. Ispitivanja drugih autora u sferi autoregulacije kod ipsilateralnog lakunarnog infarkta, ukazuju na difuznu, bihemisferalno

redukovanu VMR. Time se naglašava generalizovani uticaj patoloških promena na hemisferalnu cirkulaciju kao posledicu dugotrajnog delovanja vaskularnih faktora rizika^{74, 124, 125, 132, 134}.

Ovo istraživanje ukazuje na izolovano redukovanu VMR kod lakunarnog IMU, ipsilateralno. Iako su pravi mehanizmi bolesti malih krvnih sudova i dalje nejasni, rezultati ovog istraživanja ukazuju na mogući lokalni hemodinamski efekat na arteriolarnom nivou. Redukovana VMR ipsilateralno najverovatnije je pre faktor rizika koji dovodi do lakunarnog IMU nego što lakunarni IMU redukuje VMR. Ovi infarkti su mali i manje je verovatno da će izazvati globalno oštećenje moždane autoregulacije. Na ovakvom terenu hronično iscrpljene autoregulacije ipsilateralno, zasniva se hipoteza efekta mikroembolizacije. Obzirom da su hipoperfuzija i embolija u interaktivnom odnosu, može se pretpostaviti da sužavanje arterijskog lumena podstiče pojavu poremećaja na endotelnom nivou i stvaranje mikroembolusa. Nakon redukcije lokalnog CBF, povećava se mogućnost distribucije embolusa u vaskularno kompromitovanim područjima što potvrđuje emboligeno-hipoperfuzionu hipotezu. Pored lakunarnog IMU i granična područja (border zone) velikih arterija pogoduju ovakvim mikroembolusima, čime se može objasniti i redukovana VMR kod bolesnika sa TIA^{61, 135-138}.

Jedan od ciljeva ovog istraživanja podrazumevao je preoperativno utvrđivanje korelacije stepena karotidne stenozе i BHI vrednosti. U odnosu na klasifikaciju karotidne stenozе, rezultati su ukazali na linearni odnos zastupljenosti između posmatranih grupa. Skoro polovina bolesnika imala je najveći stepen karotidne stenozе (90-99%), dok je petina njih imala stenozu najmanjeg stepena (70-79%). Grupa sa karotidnom stenozom 70-79% imala je fiziološke BHI vrednosti, za razliku od druge dve karotidne grupe, koje su imale redukovane BHI vrednosti. Rezultati ovog istraživanja ukazali su na negativnu korelaciju: porastom stepena karotidne stenozе, BHI vrednost se smanjuje.

Kod prve grupe bolesnika sa karotidnom stenozom manjeg stepena (70-79%) i očuvanom VMR, može se pretpostaviti arterijsko-arterijski patofiziološki mehanizam, uzimajući u obzir morfološke karakteristike karotidnog plaka. Hemodinamski efekat karotidne stenozе ovog stepena, imao bi sekundarni značaj u ovoj grupi bolesnika^{68, 122}.

BHI vrednosti nisu se značajno razlikovale između druge i treće grupe karotidne stenozе. Ukoliko se posmatraju kao celina, zaključci su sledeći: visokostepena karotidna stenozа ACI $\geq 80\%$, značajno kompromituje intracerebralnu hemodinamiku, uzrokujući hronično stanje arteriolarne vazoparalize. U stanju niskog CPP, arteriole su već maksimalno

dilatirane, smanjuje se ili nestaje njihov vazodilatatorni kapacitet i pojava IMU i TIA tada postaje izvesna.

U ovom istraživanju, postojanje negativne korelacije između stepena karotidne stenozе i BHI vrednosti, nije strogo linearna, imajući u vidu nepostojanje značajne razlike BHI vrednosti u drugoj i trećoj grupi. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju rezultate drugih autora, koji su koristili različite vazoaktivne stimulse. Levine i sar.⁷⁴ utvrdili su recipročnu povezanost stepena karotidne stenozе (50-99%) i VMR, kod 18 bolesnika sa TIA, slično kao i Gooskens i sar.¹³⁶ i Reinhard i sar.⁸⁴ Poslednja dva istraživanja, koristeći različite metode, utvrdili su negativnu korelaciju između stepena stenozе i gubitka autoregulacije, sa zajedničkim zaključkom da je za očuvanje moždane autoregulacije neophodna funkcionalnost kolateralne cirkulacije.

Progresija aterosklerotskog procesa u karotidnoj bolesti uzrokuje kompromitovanje količine cirkulišuće krvi na intrakranijalnom nivou i predstavlja osnovu za aktiviranje kolateralne cirkulacije. Poznato je da postojanje kolateralne cirkulacije kao i broj aktiviranih kolateralnih puteva, ima važan uticaj na očuvanje VMR i autoregulacije. U suprotnom, kada aktivirani kolateralni putevi nisu funkcionalni za održavanje normalnog krvnog protoka, nastaje arteriolarna vazodilatacija, čime se smanjuje cerebrovaskularni otpor neophodan za održavanje fiziološke moždane perfuzije. U ovim uslovima, redukovana VMR ukazuje na već postojeću vazodilataciju^{72, 133, 139, 140}.

U procesu aktiviranja kolateralne cirkulacije, Rengelstein i sar.¹³³ su pretpostavili sledeću vaskularnu kolateralnu hijerarhiju: prvo se aktiviraju primarni kolateralni putevi (preko arterija Wilisovog šestougla), dok je aktiviranje sekundarnih kolateralnih puteva (preko grana AO, leptomenigealnih arterija...) samo sa potpornom funkcijom. Postoji mišljenje da se primarni kolateralni putevi brzo razvijaju i preusmeravaju krvotok ka ishemičnom području, dok je za aktivaciju sekundarnih kolateralnih puteva (orbitalni pleksus, leptomenigealne i duralne anastomoze) najverovatnije potrebno određeno vreme^{37, 78, 141}.

U ovom istraživanju, kolateralna cirkulacija registrovana je u oko 2/3 bolesnika, sa dominacijom sekundarnog kolateralnog puta, preko AO, dok je manji broj bolesnika imao razvijen primarni kolateralni put, preko AComP. U odnosu na broj razvijenih kolateralnih puteva, preko 60% bolesnika imalo je jedan, dok je oko 30% imalo dva razvijena kolateralna puta. Kod ostale 1/3 bolesnika, kolateralna cirkulacija nije bila registrovana.

Signifikantna razlika registrovana je u odnosu na VMR: grupa bez registrovane kolateralne cirkulacije imala je očuvan VMR, dok je za grupu sa jednom ili više kolateralnih

puteva, karakteristična bila redukovana VMR. Jedna od hipoteza istraživanja podrazumevala je da veći broj registrovanih kolateralnih puteva povećava BHI vrednost i poboljšava moždanu hemodinamiku. Utvrđen je samo nesignifikantan porast BHI vrednosti ($0,58 \pm 0,31$) u grupi sa dve i više u odnosu na grupu sa jednim kolateralnim putem ($0,55 \pm 0,27$) što ne potvrđuje pretpostavljenu hipotezu.

U literaturi postoje različiti stavovi o povezanosti kolateralne cirkulacije i VMR. Norrving i sar.¹⁴⁰ utvrdili su pozitivan efekat primarne kolateralne cirkulacije na VMR u odnosu na sekundarni tip. Studija Tatemichi i sar.¹⁴¹ pokazala je da kolateralni krvotok preko obe AComA i AComP ima bolji uticaj na moždanu hemodinamiku nego postojeći jedan primarni kolateralni put. Jednopolgodišnja longitudinalna studija praćenja promena kolateralne cirkulacije kod 62 bolesnika sa simptomatskom okluzijom karotidne arterije, utvrdila je redukovanu VMR kod nepostojanja primarnog kolateralnog puta¹⁴². Naši rezultati delimično potvrđuju istraživanje Muller-a i Schimrigk-a¹⁴³. Kod 48 bolesnika sa ipsilateralnom stenookluzivnom karotidnom bolesti, autori su koristili acetazolamid i TCD apnea test i utvrdili da se kolateralni put preko AO, prvi aktivira u periodu nakon IMU. Slične rezultate objavili su i autori koji su pratili hemodinamski efekat kolateralne cirkulacije kod okluzivne bolesti 66 bolesnika, primenom MRI i TCD metode: razvijeni kolateralni putevi preko AO i AComP jesu pokazatelj narušene intrakranijalne hemodinamike u odnosu na druge aktivirane kolateralne puteve^{94,144}.

Rezultati ovog istraživanja donekle odstupaju od rezultata drugih autora koji su analizirali korelaciju BHI i zastupljenost kolateralnog krvotoka što objašnjavamo relativno malim brojem bolesnika sa razvijenošću dva ili više kolateralnih puteva. Dominacija sekundarnog kolateralnog puta mogla bi označavati nefunkcionalnost primarnog kolateralnog puta.

Detaljnija analiza koja je podrazumevala uticaj pojedinih podtipova IMU, TIA i stepena karotidne stenozе u grupama sa registrovanom i neregistrovanom kolateralnom cirkulacijom, nije pokazala značajan uticaj na VMR. Grupa sa nepostojećom kolateralnom cirkulacijom i očuvanom VMR imala je najčešće karotidnu stenozu najmanjeg stepena (70-79%), dok je grupa sa registrovanom kolateralnom cirkulacijom i redukovanom VMR, imala najveću karotidnu stenozu (90-99%). Mehanizam mikroembolizacije kod najmanje karotidne stenozе i hemodinamski poremećaj kod najveće stenozе mogu imati uticaj na vreme potrebno za aktiviranje kolateralne cirkulacije. Istraživanje Blaser i sar.⁸² nije utvrdilo povezanost TIA i redukovane VMR, pretpostavljajući teoriju mikroembolizacije što korelira sa našim rezultatima. Henderson i sar.¹⁴⁵ ističu smanjenje rizika od IMU i TIA kod bolesnika sa

simptomatskom karotidnom stenozom ukoliko su prisutni funkcionalni kolateralni putevi što samo delimično potvrđuju i naši rezultati. Rezultati u grupi bolesnika sa neregistrovanom kolateralnom cirkulacijom, ali očuvane VMR, mogu se analizirati u sklopu istraživanja drugih autora koji predlažu sledeća objašnjenja: pojava spontane rekanalizacije distalnih delova intrakranijalnih arterija u periodu nakon IMU i TIA, kada dolazi do arteriolarne vazodilatacije i porasta VMR, dok je ekstrakcija kiseonika i dalje očuvana, faza I, po Powers i sar.⁵⁰; u mehanizmu karotidne mikroembolizacije, smanjenje CPP ne ostavlja dovoljno vremena za aktiviranje kolateralne cirkulacije i izostaje protektivna hemodinamska uloga kolateralnog krvotoka; aktiviranje leptomenigealnih i duralnih anastomoza u očuvanju VMR i njihov povoljan uticaj na klinički ishod bolesnika sa IMU¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Nabrojane hipoteze i prikazani rezultati, samo ističu neophodnost daljih istraživanja u ovoj oblasti.

Upoređivanje preoperativne BHI vrednosti ipsilateralno sa postoperativnom vrednošću bio je jedan od ciljeva ovog istraživanja. Rezultati dosadašnjih velikih studija (NASCET, ECST) dokazali su efikasnost KEA u prevenciji i lečenju IMU u odnosu na medikamentoznu terapiju. Prema analizama koje obrađuju podatke iz ESCT i NASCET studija, korist od KEA signifikantno se smanjuje odlaganjem iste za više od 2 sedmice kao i za period od preko 3 meseca¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Iz široke palete dijagnostičkih vazoaktivnih metoda, TCD apnea test zauzima posebno mesto u procesu utvrđivanja preoperativne funkcionalnosti karotidne hemodinamike i procene efekta revaskularizacionih karotidnih procedura, upravo zbog svoje jednostavnosti i neinvazivnosti^{1,3}.

Kod simptomatskih bolesnika sa karotidnom stenozom $\geq 70\%$, KEA se dokazala korisnom u sekundarnoj prevenciji IMU. Postoje dva postojeća povoljna učinka; prvi, koji podrazumeva mehaničko odstranjenja ateromatoznog plaka kao mogućeg izvora mikroembolusa i drugi, koji podrazumeva poboljšanje preoperativnog hemodinamskog efekta. Kolateralna cirkulacija se normalizuje i time menja ekstrakranijalnu i intrakranijalnu hemodinamiku svih moždanih arterija^{43, 86, 99}.

Putem TCD apnea testa utvrđen je značajan oporavak moždane VMR u posmatranom tromesečnom postoperativnom periodu, u odnosu na preoperativni. Narušena ekstrakranijalna i intrakranijalna hemodinamika i redukovana VMR preoperativno, značajno se restituisala mesec dana i tri meseca posle operacije. Dinamika promene srednjih BHI vrednosti imala je jasan pozitivan rast od redukovanih preoperativnih BHI vrednosti ($0,66 \pm 0,39$) do fizioloških BHI vrednosti ($1,02 \pm 0,39$) mesec dana i tri meseca postoperativno ($1,15 \pm 0,41$). Posmatrajući samo postoperativni period, od 30 i 90 dana, utvrđena je značajna razlika u dinamici promena BHI vrednosti. Ovakvi rezultati naglašavaju relativno brz oporavak VMR karotidne

hemodinamike u postoperativnom periodu. Rezultati ovog istraživanja utvrdilo je pozitivnu korelaciju VMR posmatrajući preoperativni i postoperativni period i značajan revaskularizacioni hemodinamski efekat KEA.

Potvrda ovih rezultata nalazi se i u drugim istraživanjima. Silvestrini i sar.⁶⁸ koristeći TCD apnea test, ističu značajnu razliku u VMR između simptomatske i asimptomatske karotidne stenozе, preoperativno i mesec dana postoperativno, u korist simptomatske grupe. Koristeći MRI sa dinamičkim kontrastom i TCD apnea test, prateći VMR preoperativno, tri i sto dana nakon KEA, Soinne i sar.⁸⁷ su došli do istih rezultata kod 23 simptomatska bolesnika. Telman sa sar.¹²³ utvrdili su simetričnu restituciju VMR u postoperativnom periodu kod simptomatske i asimptomatske karotidne stenozе, koristeći TCD metodu inhalacije CO₂. Istraživanje koje su sproveli Hendrikse i sar.¹⁵² obuhvatilo je analizu efekta KEA na primarni kolateralni put. U grupi od 48 bolesnika, utvrđena je postoperativna normalizacija primarnog kolateralnog puta koji je kompenzatorno bio povišeno aktivan pre operacije. Još jednu potvrdu našem istraživanju, pružili su Russel i sar.⁸⁶ koristeći neuroimidžing metodu, SPECT. Desetogodišnja studija Baracchini i sar.¹¹⁶ pratila je hemodinamiku simptomatske i asimptomatske karotidne okluzije i kontralateralne signifikantne stenozе. Deo njihovih rezultata koji korelira sa našim odnosi se na značajan ipsilateralni postoperativni oporavak VMR u periodu od mesec dana i tri meseca posle KEA.

Postoje studije koje nisu utvrdile značajne hemodinamske promene nakon KEA. Razlike u vremenskom periodu posmatranja nakon KEA, u sastavu posmatranih grupa, analiza različitih patofizioloških područja ili krvnih sudova mozga, prisutnost kontralateralne karotidne stenozе mogu imati uticaja na izvedeni zaključak^{79, 89, 153, 154}.

Svrha KEA nije samo u otklanjanju stenozе krvnog suda i revaskularizaciji, već i u odabiru pravog vremena za njeno izvođenje. Odluka o izvođenju KEA za svakog hirurga jeste vremenski osetljiv proces i predstavlja osnovu profilaktičke uloge u sprečavanju recidiva IMU i TIA^{43, 105, 112}.

U našem istraživanju, samo kod tri bolesnika (5%) urađena je urgentna KEA, u prve dve sedmice od pojave IMU. Dužina čekanja na KEA različita je od bolesnika do bolesnika i zavisi od niza faktora koji mogu uticati na već narušenu moždanu hemodinamiku. U posmatranom vremenskom periodu nijedan bolesnik nije doživeo perioperativne niti trajne postoperativne komplikacije, nije registrovana restenoza karotidne arterije niti smrtni ishod, dok je samo jedan bolesnik (1,7%) doživeo ipsilateralni rekurentni lakunarni IMU. Prema istraživanju Barnet i sar.¹⁵⁵ koji su pratili efekat KEA kod 1108 simptomatskih bolesnika sa ACI $\geq 70\%$ u petogodišnjem periodu, zabeležili su pojavu lakunarnog IMU kod 4,1%

bolesnika u prvih 30 dana postoperativnog perioda. Iako je tromesečni postoperativni period kratak da bi se izveo zaključak o profilaktičnom efektu KEA, rezultati ovog istraživanja sugerišu i podržavaju stav o bezbednosti i efikasnosti ovog oblika karotidne revaskularizacije^{152, 156, 157}.

Težina kliničke slike IMU i TIA kod bolesnika sa visokostepenom karotidnom stenozom, mereno NIHSS i mRS skalom, zavisi i od hemodinamske efikasnosti postojeće moždane autoregulacije. Moždana autoregulacija oslikava maksimalni domet krvnog protoka koji se može postići u najdistalnijim regijama određene vaskularne teritorije^{61, 72, 144}. Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je utvrđivanje povezanosti BHI vrednosti preoperativno sa težinom kliničke slike.

Utvrđena je značajna negativna korelaciju između vazomotorne reaktivnosti i težine kliničke slike, koristeći NIHSS skalu. Ista negativna korelacija VMR odnosi se i na težinu funkcionalne zavisnosti, procenjenu mRS skalom ($p < 0,05$). Kod 60 bolesnika, prosečna težina IMU i TIA procenjena prema NIHSS skali bila je < 5 , sa NIHSS skorom u rasponu od 0 do 14, dok je prosečna težina funkcionalne zavisnosti izražena kroz mRS iznosila 2, raspona mRS skale od 0 do 5. Najviše bolesnika bilo je sa NIHSS od 0 do 4 (njih 50%) i mRS I (33%) što označava veću zastupljenost blagog IMU i TIA. Kod bolesnika sa simptomatskom karotidnom stenozom i IMU i TIA, veći stepen redukovane VMR povezan je sa većim NIHSS i mRS stepenom, odnosno nepovoljnijim ishodom IMU i TIA.

U literaturi ne postoje studije koje su na ovaj način istraživale težinu kliničke slike IMU i TIA. Alvarez i sar.¹⁵⁸ su na 100 bolesnika sa lakunarnim IMU i TIA, ali bez karotidne stenozе, koristeći TCD inhalaciju CO₂, utvrdili značajnu ulogu redukovane VMR na simptomatskoj strani hemisfere, u periodu rane neurološke deteriorijacije (u prvih 24 sata). Autori ističu brži razvoj kolateralnog krvotoka kod okluzivne karotidne bolesti, a time i nižu stopu progresije IMU i TIA u odnosu na kardioembolijski tip IMU, što može imati uticaja na težinu kliničke slike.

Izraelsko-turska kolaborativna studija na 47 bolesnika sa prvim IMU i karotidnom stenozom manjom od 50% pratila je moždanu hemodinamiku i njen uticaj na težinu kliničke slike, kod kortikalnih i subkortikalnih infarkta, koristeći TCD acetazolamid test. Ovi autori nisu utvrdili povezanost VMR sa NIHSS i mRS¹⁵⁹.

Dužina trajanja hipoperfuzije, arterijsko-aterijski tromboembolizam i potrebno vreme za aktiviranje kolateralne cirkulacije mogu uticati na VMR i težinu kliničke slike kod naših bolesnika.

Naše istraživanje donekle je limitirano sledećim: za kompleksno tumačenje dobijenih rezultata neophodan je veći uzorak u istraživanju sa detaljnijim analizama pojedinih parametara (primarna i sekundarna kolateralna cirkulacija). Ovo istraživanje nije klasifikovalo IMU na kortikalnu i subkortikalnu lokalizaciju i tako posmatralo promene hemodinamike sive i bele mase u stanju hiperkapnije.

6. ZAVRŠNI KOMENTAR

Rezultati pokazuju da simptomatski bolesnici sa visokostepenom karotidnom stenozom imaju redukovanu VMR ipsilateralno u preoperativnom periodu sa kasnijom postoperativnom restitucijom. TCD anea test kao neinvazivna i bezbedna neuroultrasonografska metoda pruža korisne informacije o vazomotornoj reaktivnosti u procesu indirektnog sagledavanja funkcionisanja moždane autoregulacije.

Heterogenost rezultata u pogledu korelacije kolateralne cirkulacije i VMR u preoperativnom periodu sa rezultatima većine drugih studija, samo nameće potrebu za proširenjem istraživanja na većem uzorku ispitanika, a u cilju potvrde prikazanih rezultata.

U našoj zemlji još uvek nije izvršena standardizacija TCD apnea testa kao metode te ovo istraživanje nedvosmisleno ističe neophodnost započinjanja ovog postupka.

Prepoznavanje vrednosti TCD apnea testa kao jednostavne, brze i pristupačne metode, koja se može koristiti kao komplementarna metoda drugim vazoaktivnim testovima u praćenju karotidne hemodinamike, od posebne je važnosti kako neurologu tako i vaskularnom hirurгу. Time bi se doprinelo daljoj evaluaciji mehanizma nastanka moždanog udara, planiranju terapijskog pristupa i determinisanju prognoze operisanih pacijenata.

Činjenica da većina neuroloških odeljenja poseduje TCD aparat, apnea test postaje dostupan svakom neurologu u kliničkom radu, posebno u našim uslovima, kada nam druge, skuplje metode, često ostaju nedostižne.

Pored utvrđenog značaja TCD apnea testa u sferi moždane autoregulacije, ova metoda doprinela bi razumevanju intrakranijalne hemodinamike u perioperativnom monitoringu simptomatske i asimptomatske karotidne bolesti. TCD apnea test može imati doprinoseći značaj u delikatnoj ulozi vaskularnog hirurга u procesu odlučivanja o pravom vremenu revaskularizacije. Procena efekta rane revaskularizacije asimptomatske karotidne bolesti uz primenu TCD apnea testa, može predstavljati cilj nekih budućih istraživanja.

7. ZAKLJUČCI

1. Hemodinamski signifikantna karotidna stenoza ($ACI \geq 70\%$) ima značajno redukovanu VMR u preoperativnom periodu, ipsilateralno.
2. Za različite podtipove IMU i TIA karakteristična je redukovana VMR ipsilateralno.
3. Pol, godine starosti i konvencionalni vaskularni faktori rizika nemaju uticaja na VMR ipsilateralno i kontralateralno.
4. Postoji značajna negativna korelacija između stepena karotidne stenozе i BHI vrednosti.
5. Veći broj registrovanih kolateralnih puteva ne uslovljava očuvanost VMR.
6. Postoji značajna negativna korelacija između VMR i težine kliničke slike.
7. Postoji značajna pozitivna korelacija između BHI vrednosti u preoperativnom u odnosu na postoperativni period.

8. LISTA SKRAĆENICA

TCD-transkranijalni Dopler (Transcranial Doppler)

VMR-vazomotorna reaktivnost

PaCO₂-parcijalni pritisak ugljen dioksida

PaO₂-parcijalni pritisak kiseonika

BFV (BSK)-brzina strujanja krvi (Blood Flow Velocity)

IMU- ishemični možani udar

TIA-Tranzitorni ishemijski atak

DWI-MR- Diffusion weighted imaging;

MRI-magnetna rezonanca (Magnetic Resonance Imaging)

VIP - vazoaktivni intestinalni polipeptida

NO- azot oksid,

ACC-*arteria carotis communis*

ACI- *arteria carotis interna*

ACM-*arteria cerebri media*

ACP-*arteria cerebri posterior*

ACA-*arteria cerebri anterior*

AO-*arteria ophtalmica*

AComA-*arteria communicans anterior*

AComP- *arteria communicans posterior*

ACE –*arteria carotod externa*

AV-*arteria vertebralis*

AB- *arteria basilaris*

CS-karotidni sifon

CGRP -kalcitonin vezani peptid
(calcitonin gene-related peptide)

CPP-centralni perfuzioni pritisak (Central Perfusion Pressure)

CVR-cerebrovaskularni otpor
(Cerebrovascular Resistance)

CBF-moždani protok (Cerebral Blood Flow)

ABP-srednji arterijski pritisak (Arterial Blood Pressure)

ICP-intrakranijalni pritisak (Intracranial Pressure)

BBB- krvno moždana barijera (Blood Brain Barrier),

OEF- stopa ekstrakcije kiseonika iz krvi
(Oxygen Extraction Fraction)

CMRO₂-metabolizma kiseonika u mozgu
(cerebral metabolizam rate of oxygen)

ACZ-acetazolamid

KEA –karotidna endarterektomija

DSA -digitalna subtrakciona angiografija

CTA-kompjuterizovana angiografija

SPECT-jednofotonska emisiona

kompjuterizovana tomografija (Single Photon Emission Computed Tomography)

PET-pozitronska emisiona tomografija
(Positron Emission Tomography)

9. LITERATURA

1. Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S. The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*. 2004;21(3):1124-46.
2. Kostić D G-BB, Sekulović L, Jovanovski A, Šćepanović M, Kostić S. Uloga kompjuterizovane tomografije u dijagnostici akutnog moždanog udara. *MD-Medical Data*. 2013;5(2):159-62.
3. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.
4. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668-73.
5. Ristic S, Kozomara R, Medenica S, Rajkovaca Z. [Modern visualisation techniques in brain functions estimation]. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(8):663-6.
6. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods*. 2011;196(2):221-37.
7. Pereira VM, Vargas MI, Marcos A, Bijlenga P, Narata AP, Haller S, et al. Diagnostic neuroradiology for the interventional neuroradiologist. *World J Radiol*. 2013;5(11):386-97.
8. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012;32(4):411-20.
9. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.

11. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
12. Leys D. Atherothrombosis: a major health burden. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 2:1-4.
13. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA*. 2004;292(15):1845-52.
14. Božić K, Gvozdenović S. Podtipovi ishemijskog moždanog udara: profil faktora rizika i demografske karakteristike. Novi Sad: Medicinski fakultet 2010.
15. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4).
16. Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011;47(1):19-23.
17. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(2):133-41.
18. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
19. Gupta HV, Farrell AM, Mittal MK. Transient ischemic attacks: predictability of future ischemic stroke or transient ischemic attack events. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:27-35.
20. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*. 2004;328(7435):326.

21. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology*. 2004;62(11):2015-20.
22. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36(4):720-3.
23. Tsvigoulis G, Spengos K, Manta P, Karandreas N, Zambelis T, Zakopoulos N, et al. Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. *Stroke*. 2006;37(12):2892-7.
24. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2417-22.
25. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62(4):569-73.
26. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, Torres MJ, Alvarez-Sabin J, Santamarina E, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(2):182-9.
27. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, Marquardt L, Rothwell PM. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology*. 2009;72(22):1941-7.
28. 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(4 Suppl):1-19.
29. Reid TD, Finney LJ, Hedges AR. The National Stroke Strategy - is it achievable? *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91(8):641-4.
30. Marinković S, Milisavljević M, Kostić V. Funkcionalna i topografska anatomija. Beograd: IP Nauka; 2008.
31. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*. 1996;38(3):425-32; discussion 32-3.
32. Cipolla M. *The Cerebral Circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
33. O'Connor JP. Thomas Willis and the background to *Cerebri Anatomie*. *J R Soc Med*. 2003;96(3):139-43.

34. Valdueza J, Schreiber S. *Neurosonology and Neuroimaging of Stroke*. New York: Thieme; 2011.
35. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005;36(3):567-77.
36. Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Jones PS, Graves MJ, Fryer TD, Gillard JH, et al. Watershed infarcts in transient ischemic attack/minor stroke with \geq 50% carotid stenosis: hemodynamic or embolic? *Stroke*. 2010;41(7):1410-6.
37. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279-84.
38. Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains. *Neurol Res Int*. 2014;2014:687281.
39. Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, Nien YL, Norbash A, Babikian VL. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(4):279-88.
40. Geibprasert S, Pongpech S, Armstrong D, Krings T. Dangerous extracranial-intracranial anastomoses and supply to the cranial nerves: vessels the neurointerventionalist needs to know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(8):1459-68.
41. Kapoor K, Singh B, Dewan LI. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int*. 2008;83(2):96-106.
42. Shaban A, Albright KC, Boehme AK, Martin-Schild S. Circle of Willis Variants: Fetal PCA. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:105937.
43. Radak Đ. *Revaskularizacija mozga*. Beograd: Akademski misao; 2001.
44. Hamner JW, Tan CO, Tzeng YC, Taylor JA. Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol*. 2012;590(Pt 24):6343-52.
45. Demarin V, Trkanjec Z. *Neurologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
46. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn HR. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):281-8.
47. Aaslid R. Cerebral hemodynamics. In: Newell D, Aaslid R, editors. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press Ltd; 1992. p. 49-57.
48. Liepsch D. Principles and models of hemodynamics. In: Hennerici M, Meairs S, editors. *Cerebrovascular ultrasound*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 25-62.
49. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(5):R1473-95.

50. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 1991;29(3):231-40.
51. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Cerebral hemodynamics in acute stroke: pathophysiology and clinical implications. *J Vasc Interv Neurol.* 2008;1(3):65-9.
52. Babikian V, Schwarze J. Cerebral blood flow and cerebrovascular physiology. In: Tegeler C, Babikian V, Gomez C, editors. *Neurosonology.* St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc.; 1996. p. 140-55.
53. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161-92.
54. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of cerebral blood flow. *Int J Vasc Med.* 2011;2011:823525.
55. Hawthorne C, Piper I. Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. *Frontiers in neurology.* 2014;5:121.
56. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, et al. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(5):352-6.
57. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Biomed Res Int.* 2014;2014:601515.
58. Ainslie PN, Ogoh S. Regulation of cerebral blood flow in mammals during chronic hypoxia: a matter of balance. *Exp Physiol.* 2010;95(2):251-62.
59. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52.
60. Widder B. Cerebral vasoreactivity. In: Hennerici M, Meairs S, editors. *Cerebrovascular ultrasound.* Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 23-324.
61. Diehl RR. Cerebral autoregulation studies in clinical practice. *Eur J Ultrasound.* 2002;16(1-2):31-6.
62. Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol Neurosci.* 2006;21:216-28.
63. Kunz A, Iadecola C. Cerebral vascular dysregulation in the ischemic brain. *Handb Clin Neurol.* 2009;92:283-305.
64. Xu F, Liu P, Pascual JM, Xiao G, Lu H. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(10):1909-18.

65. Yoon S, Zuccarello M, Rapoport RM. pCO₂ and pH regulation of cerebral blood flow. *Front Physiol.* 2012;3:365.
66. Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. Angiographic determination in man. *Invest Radiol.* 1967;2(1):17-32.
67. Parkes MJ. Breath-holding and its breakpoint. *Exp Physiol.* 2006;91(1):1-15.
68. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke.* 1996;27(11):1970-3.
69. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(4):1313-22.
70. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(5):876-84.
71. Chimowitz MI, Furlan AJ, Jones SC, Sila CA, Lorig RL, Paranandi L, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patients with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction. *Neurology.* 1993;43(2):353-7.
72. Archie JP, Jr., Feldtman RW. Critical stenosis of the internal carotid artery. *Surgery.* 1981;89(1):67-72.
73. Brown MM, Wade JP, Bishop CC, Russell RW. Reactivity of the cerebral circulation in patients with carotid occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(8):899-904.
74. Levine RL, Dobkin JA, Rozental JM, Satter MR, Nickles RJ. Blood flow reactivity to hypercapnia in strictly unilateral carotid disease: preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(3):204-9.
75. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke.* 1988;19(8):963-9.
76. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000;283(16):2122-7.
77. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and

Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65(6):794-801.

78. Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, et al. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke*. 2001;32(7):1552-8.

79. Nighoghossian N, Trouillas P, Philippon B, Itti R, Adeleine P. Cerebral blood flow reserve assessment in symptomatic versus asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1994;25(5):1010-3.

80. Yonas H, Darby JM, Marks EC, Durham SR, Maxwell C. CBF measured by Xe-CT: approach to analysis and normal values. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11(5):716-25.

81. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg*. 1993;79(4):483-9.

82. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 2002;33(4):1057-62.

83. Matteis M, Vernieri F, Caltagirone C, Troisi E, Rossini PM, Silvestrini M. Patterns of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusion and severe contralateral stenosis. *J Neurol Sci*. 1999;168(1):47-51.

84. Reinhard M, Muller T, Roth M, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A. Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion - cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(12):1053-9; discussion 9-60.

85. Barzo P, Voros E, Bodosi M. Use of transcranial Doppler sonography and acetazolamide test to demonstrate changes in cerebrovascular reserve capacity following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(1):83-9.

86. Russell D, Dybevoold S, Kjartansson O, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Wiberg J. Cerebral vasoreactivity and blood flow before and 3 months after carotid endarterectomy. *Stroke*. 1990;21(7):1029-32.

87. Soenne L, Helenius J, Tatlisumak T, Saimanen E, Salonen O, Lindsberg PJ, et al. Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy. *Stroke*. 2003;34(7):1655-61.

88. Gur AY, Bornstein NM. TCD and the Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35 Suppl 3:51-6.

89. Hartl WH, Janssen I, Furst H. Effect of carotid endarterectomy on patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke*. 1994;25(10):1952-7.
90. Hennerici M, Neuerburg-Heusler D. *Vascular diagnosis with ultrasound : clinical references with case studies*. Stuttgart ; New York: Thieme; 1998. xvii, 499 p. p.
91. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:629378.
92. Stanković S, Slankamenac P. *Dijagnostički ultrazvuk: fizičke osnove ultrasonografije, ultrazvučni imidžing, primena u medicinskoj dijagnostici*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2010.
93. Alexandrov AV. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. 2nd ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2011. vx, 280 p.
94. Slankamenac P. *Istraživanje kliničke vrednosti metode transkranijalnog dopplera kod okluzivnih cerebrovaskularnih bolesti*. Novi Sad: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, doktorska disertacija; 1999.
95. AbuRahma AF, Bergan JJ. *Noninvasive vascular diagnosis : a practical guide to therapy*. 2nd ed. London: Springer; 2006. xxiv, 561 p. p.
96. Alexandrov A, Demarin V. Insonation technique and diagnostic criteria for transcranial Doppler sonography. *Acta Clin Croat*. 1999;38:12.
97. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954;267(6846):994-6.
98. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke*. 1991;22(6):816-7.
99. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
100. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. [Stroke. Diagnosis and therapeutic management of cerebrovascular disease]. *Revista española de cardiología*. 2007;60(7):753-69.
101. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease:

executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):1002-44.

102. Kovačević P. Karotidna hirurgija aterosklerotskih okluzivnih lezija. Novi Sad: Univerzitetska klinika za kardiovaskularnu hirurgiju, Institut za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica; 2001.

103. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1063-72.

104. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1995;91(2):566-79.

105. Vodič za dijagnostikovanje i lečenje obolenja karotidnih arterija. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.

106. Kasprzak P, Raithel D. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery. *VASA Supplementum*. 1992;37:83-4.

107. Bond R, Rerkasem K, Naylor AR, Aburahma AF, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1126-35.

108. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, Woodworth GF, Coon A, Jain S, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2005;42(5):829-36; discussion 36-7.

109. Strenja-Linić I, Kovačević M, Kovačić S, Čaljkušić-Mance T, Miljanović I, Hasandić D, et al. Klinička slika, dijagnostika i smjernice u liječenju bolesnika sa stenozom karotidne arterije. *Medicina fluminensis*. 2013;49(1):14.

110. Mono ML, Steiger I, Findling O, Jung S, Reinert M, Galimanis A, et al. Risk of very early recurrent cerebrovascular events in symptomatic carotid artery stenosis. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1620-6.

111. Radak Đ, Ilijevski N, Davidović L, Maksimović Ž, Cvetković S, Kostić D, et al. Oboljenja i lečenja karotidnih arterija. *Timočki Medicinski Glasnik*. 2009;34:6.
112. Kovačević P. Neurološke komplikacije nakon karotidne hirurgije. Novi Sad: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, doktorska disertacija; 1998.
113. Strenja-Linic I, Kovacevic M, Kovacic S, Ivancic A, Budiselic B. Early identification of patients with the risk for postoperative carotid restenosis development. *Coll Antropol*. 2011;35 Suppl 2:263-6.
114. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.
115. Silvestrini M, Altamura C, Cerqua R, Pasqualetti P, Viticchi G, Provinciali L, et al. Ultrasonographic markers of vascular risk in patients with asymptomatic carotid stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(4):619-24.
116. Baracchini C, Meneghetti G, Manara R, Ermani M, Ballotta E. Cerebral hemodynamics after contralateral carotid endarterectomy in patients with symptomatic and asymptomatic carotid occlusion: a 10-year follow-up. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(7):899-905.
117. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*. 2000;43(2):156-64.
118. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81.
119. Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, Watson RL, Szklo M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 2000;283(17):2253-9.
120. Mishiro K, Imai T, Sugitani S, Kitashoji A, Suzuki Y, Takagi T, et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS One*. 2014;9(8):e103818.
121. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*. 1997;28(7):1507-17.
122. Muller M, Hermes M, Bruckmann H, Schimrigk K. Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery

occlusion: correlation with cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(1):195-202.

123. Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, Karram T, Schwarz HA, Sprecher E, et al. Cerebral hemodynamics in symptomatic and asymptomatic patients with severe unilateral carotid stenosis before and after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(4):375-8.

124. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects. *Stroke.* 1997;28(12):2353-6.

125. Ceravolo G, Minciotti P, Provinciali L, Sanguinetti CM. Pathophysiology of the vasomotor reactivity to hypo- and hypercapnia: role of aging and chronic cerebrovascular disorders. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1989;65(10):989-96.

126. Yamamoto M, Meyer JS, Sakai F, Yamaguchi F. Aging and cerebral vasodilator responses to hypercarbia: responses in normal aging and in persons with risk factors for stroke. *Arch Neurol.* 1980;37(8):489-96.

127. Schwertfeger N, Neu P, Schlattmann P, Lemke H, Heuser I, Bajbouj M. Cerebrovascular reactivity over time course in healthy subjects. *J Neurol Sci.* 2006;249(2):135-9.

128. Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S, Itoh T, et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease: evaluation by the transcranial Doppler method. *Stroke.* 1993;24(5):670-5.

129. Davis SM, Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, Chang J, Buonanno F, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular CO₂ reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology.* 1983;33(4):391-9.

130. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain.* 2001;124(Pt 3):457-67.

131. Krdzic I, Covickovic-Sternic N, Katsiki N, Isenovic ER, Radak D. Correlation of Carotid Artery Disease Severity and Vasomotor Response of Cerebral Blood Vessels. *Angiology.* 2014.

132. Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology.* 2003;60(10):1657-63.

133. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci.* 1994;121(1):103-9.
134. de Leeuw FE, van Huffelen A, Kappelle J. Cerebrovascular reactivity in patients with a recent lacunar infarction. *J Neurol.* 2003;250(2):232-3.
135. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1998;55(11):1475-82.
136. Gooskens I, Schmidt EA, Czosnyka M, Piechnik SK, Smielewski P, Kirkpatrick PJ, et al. Pressure-autoregulation, CO₂ reactivity and asymmetry of haemodynamic parameters in patients with carotid artery stenotic disease. A clinical appraisal. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(7):527-32; discussion 32.
137. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):702-6.
138. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701.
139. Bullock R, Mendelow AD, Bone I, Patterson J, Macleod WN, Allardice G. Cerebral blood flow and CO₂ responsiveness as an indicator of collateral reserve capacity in patients with carotid arterial disease. *Br J Surg.* 1985;72(5):348-51.
140. Norrving B, Nilsson B, Risberg J. rCBF in patients with carotid occlusion. Resting and hypercapnic flow related to collateral pattern. *Stroke.* 1982;13(2):155-62.
141. Tatemichi TK, Chamorro A, Petty GW, Khandji A, Oropeza LA, Duterte DI, et al. Hemodynamic role of ophthalmic artery collateral in internal carotid artery occlusion. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):461-4.
142. Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van Huffelen AC, van der Grond J. A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke.* 2000;31(8):1913-20.
143. Muller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke.* 1996;27(2):296-9.
144. Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJ, Kappelle LJ, Viergever MA. Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke.* 1999;30(7):1432-9.
145. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe

carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke*. 2000;31(1):128-32.

146. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(6):963-74.

147. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke*. 2010;41(10):2316-22.

148. Tariq N, Khatri R. Leptomeningeal collaterals in acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Neurol*. 2008;1(4):91-5.

149. Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg*. 1994;8(6):703-10.

150. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004;35(12):2855-61.

151. Schneider PA, Rossman ME, Bernstein EF, Torem S, Ringelstein EB, Otis SM. Effect of internal carotid artery occlusion on intracranial hemodynamics. Transcranial Doppler evaluation and clinical correlation. *Stroke*. 1988;19(5):589-93.

152. Hendrikse J, Rutgers DR, Klijn CJ, Eikelboom BC, van der Grond J. Effect of carotid endarterectomy on primary collateral blood flow in patients with severe carotid artery lesions. *Stroke*. 2003;34(7):1650-4.

153. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Jr., Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med*. 1987;106(1):27-34.

154. Radak D. Carotid endarterectomy should be performed early after a cerebral ischemic event in order to be most effective. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68(2):166-9.

155. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25.

156. Royal College of Physicians. Intercollegiate Stroke Working Party. National Clinical Guidelines for Stroke. 2nd ed. London: Royal College of Physicians; 2004.

157. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009;40(10):e564-72.

158. Alvarez FJ, Segura T, Castellanos M, Leira R, Blanco M, Castillo J, et al. Cerebral hemodynamic reserve and early neurologic deterioration in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(11):1267-71.

159. Gur AY, Gucuyener D, Uzuner N, Gilutz Y, Ozdemir G, Korczyn AD, et al. Cerebral vasomotor reactivity of patients with acute ischemic stroke: Cortical versus subcortical infarcts: an Israeli-Turkish collaborative study. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):121-5.