



**Univerzitet u Novom Sadu**



**Medicinski fakultet**

**Akadske doktorske studije kliničke medicine**

**ZNAČAJ KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE KOD  
ASIMPTOMATSKIH PACIJENATA SA NEKOMPLETNOM  
KOLATERALIZACIJOM UNUTAR VILISOVOG POLIGONA**

**- DOKTORSKA DISERTACIJA -**

**MENTORI:**

Prof Dr Janko Pasternak

Prof Dr Petar Slankamenac

**KANDIDAT:**

Ass. dr Vladimir Manojlović

**Novi Sad 2015.**

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
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	Vladimir Manojlović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof Dr Janko Pasternak, vanredni profesor Prof Dr Petar Slankamenac, redovni profesor
Naslov rada: NR	ZNAČAJ KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE KOD ASIMPTOMATSKIH PACIJENATA SA NEKOMPLETNOM KOLATERALIZACIJOM UNUTAR VILISOVOG POLIGONA
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2015
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Republika Srbija, Novi Sad, Ulica Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(7 poglavlja / 93 stranice / 9 slika / 18grafikona / 21 tabela/ 145 referenci)
Naučna oblast: NO	Medicinske nauke

Naučna disciplina: ND	Hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Vilsov poligon; Karotidna endarterektomija; Moždana ishemija; Bolesti karotidnih arterija; Ekstrakranijalna karotidna arterija; Cerebrovaskularni poremećaji
UDK	616.133-089.87:616.831-005.4
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Novom sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	nema
Izvod: IZ	<p>UVOD: Vilsov poligon predstavlja najznačajniju rezervu kolateralnog protoka između ekstrakranijalnih arterija koje vaskularizuju mozak i ima sposobnost razvoja kolateralnih puteva kod ekstrakranijalne karotidne bolesti. Ova anatomska struktura podložna je varijacijama koje uključuju i prekid kontinuiteta i nekompletnost kolateralizacije.</p> <p>CILJEVI: Cilj je bio da se utvrdi da li nekompletnost Vilsovog poligona utiče na češće pojavljivanje neurološke simptomatologije i ishemijske moždane lezije kod pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti. Takođe cilj je bio i da se utvrdi da li cerebrovaskularna reaktivnost kod pacijenata sa asimptomatskom ekstrakranijalnom karotidnom bolesti zavisi od kompletosti Vilsovog poligona i na koji način hirurški tretman utiče na parametre cerebrovaskularne rezerve kod pacijenata sa kompletnim i nekompletnim Vilsovim poligonom.</p> <p>METOD: U retrospektivnoj studiji analiziran je nalaz MRA kod 211 pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti i 102 pacijenta iz kontrolne grupe. U prospektivnoj studiji je kod 98 pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti pored MRA nalaza određivana cerebrovaskularna reaktivnost putem određivanja „breath hold index“-a (BHI) pre i nakon operativnog tretmana.</p> <p>REZULTATI: Nekompletan Vilsov poligon nađen je kod 25% asimptomatskih, 47,5% simptomatskih pacijenata sa karotidnom bolesti i kod 59% kontrolne grupe pacijenata, pri čemu su se razlike pokazale kao statistički značajne. Kod asimptomatskih pacijenata sa nekompletnim Vilsovim poligonom BHI preoperativno iznosio je 0,62 a postoperativno</p>

	<p>1,01 na strani lezije. U slučaju nekompletnog Vilisovog poligona preoperativna vrednost BHI izostila je 0,88 a postoperativna 1,09 na strani lezije. Razlike su se pokazale kao statistički značajne između grupa i pre i posle operativnog tretmana. Porast je bio statistički značajno izraženiji u grupi asimptomatskih pacijenata sa nekompletnim Vilisovim poligonom. Nisu zabeležene major operativne komplikacije (periooperativni moždani udar, smrtni ishod) a na pojavu hiperperfuzionog sindroma najviše su uticali kompletnost Vilisovog poligona, vrednost BHI i preoperativni tretman hipertenzije.</p> <p>ZAKLJUČCI: Nekompletna Vilisov poligon predstavlja faktor rizika za pojavu neurološke simptomatologije ili ishemijske moždane lezije kod pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti. Kod asimptomatskih pacijenata nekompletna Vilisov poligon utiče na smanjenu cerebrovaskularnu reaktivnost i veći rizik od moždanog udara. Parametri cerebrovaskularne reaktivnosti signifikantno se poboljšavaju nakon operativnog tretmana.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	21.12.2014
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**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. Thesis
Author: AU	Vladimir Manojlović
Mentor: MN	Prof Dr Janko Pasternak, MD, PhD Prof Dr Petar Slankamenac, MD, PhD
Title: TI	SIGNIFICANCE OF CAROTID ENDARTERECTOMY IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH INCOMPLETE COLLATERALISATION WITHIN CIRCLE OF WILLIS
Language of text: LT	Serbian(roman)
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova st. 3

Physical description: PD	Chapters 7/pages 93/tables 21/figures 18/schemes 1/pictures 9/reference 145
-----------------------------	---

Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery
Subject, Key words SKW	Circle of Willis; Endarterectomy, Carotid; Brain Ischemia; Carotid Artery Diseases; Carotid Artery, External; Cerebrovascular Disorders
UC	616.133-089.87:616.831-005.4
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	none
Abstract: AB	<p><b>INTRODUCTION:</b> Circle of Willis is the most important reserve of collateral flow between the extracranial arteries that supply the brain and has the ability to develop collateral pathways in extracranial carotid disease. This anatomical structure is subject to variations which include a disruption in the continuity and incompleteness of collateralisation.</p> <p><b>OBJECTIVES:</b> was to determine whether the incompleteness of the Circle of Willis is more often associated with neurological symptoms and ischemic cerebral lesions in patients with extracranial carotid artery disease. Also, the objective was to determine whether cerebrovascular reactivity in patients with asymptomatic extracranial carotid artery disease depends on the completeness Circle of Willis and how surgical treatment affects the parameters of cerebrovascular reserve in patients with complete and incomplete Circle of Willis.</p> <p><b>METHODS:</b> This study analyzed the findings of MRA in 211 patients with extracranial carotid artery disease and 102 patients in the control group. In prospective study in 98 patients with asymptomatic carotid artery disease in addition to the MRA findings cerebrovascular reactivity was determined by determining the "breath hold index" -a (BHI) before and after surgical treatment.</p> <p><b>RESULTS:</b> Incomplete Circle of Willis was found in 25% of asymptomatic, 47.5% of symptomatic patients with carotid artery disease, and 59% of the control group patients, where the difference proved to be statistically significant. In asymptomatic patients with incomplete Circle of Willis BHI values were</p>

	<p>0.62 preoperatively and 1.01 postoperatively on the side of the lesion. In the case of incomplete Circle of Willis preoperative BHI values were 0.88 preoperatively and 1.09 postoperatively in asymptomatic patients. The differences are shown to be statistically significant between the groups before and after surgical treatment. The increase was significantly more pronounced in the group of asymptomatic patients with incomplete Circle of Willis. There were not recorded major operative complications (perioperative stroke, mortality) and the occurrence hyperperfusion syndrome was most affected by completeness of the Circle of Willis, a value BHI and preoperative treatment of hypertension.</p> <p>CONCLUSIONS: Incomplete Circle of Willis is a risk factor for the occurrence of neurological symptoms or ischemic brain lesions in patients with extracranial carotid artery disease. In asymptomatic patients incomplete Circle of Willis affects the reduced cerebrovascular reactivity and a higher risk of stroke. The parameters of cerebrovascular reactivity significantly improved after surgical treatment.</p>
Accepted on Senate on: AS	12/21/2014
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

# SADRŽAJ

UVOD.....	1
ISTORIJAT KAROTIDNE HIRURGIJE.....	1
HIRURŠKA ANATOMIJA CEREBRALNO ORIJENTISANIH KRVNIH SUDOVA.....	2
PATOFIZIOLOGIJA CEREBRALNE ISHEMIJE .....	10
ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR I EKSTRAKRANIJALNA CEREBROVASKULARNA BOLEST .....	14
ETIOPATOGENEZA EKSTRAKRANIJALNE KAROTIDNE BOLESTI .....	19
STEPENI PREPORUKE I NIVOI ZASNOVANOSTI NA DOKAZIMA .....	22
DIJAGNOZA EKSTRAKRANIJALNE KAROTIDNE BOLESTI.....	23
FAKTORI RIZIKA ZA KAROTIDNU BOLEST.....	28
MEDIKAMENTOZNI TRETMAN .....	31
ENDOVASKULARNI TRETMAN.....	37
OBRAZLOŽENJE RADA .....	38
CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE .....	41
MATERIJAL I METODE .....	42
RETROSPEKTIVNA STUDIJA.....	42
PROSPEKTIVNA STUDIJA .....	43
OBRADA DOBIJENIH PODATAKA .....	47
REZULTATI .....	48
REZULTATI RETROSPEKTIVNE STUDIJE.....	48
REZULTATI PROSPEKTIVNE STUDIJE.....	49



DISKUSIJA .....	70
ZAVRŠNI KOMENTAR .....	80
ZAKLJUČCI .....	81
LISTA SKRAĆENICA .....	82
LITERATURA.....	83

# UVOD

## ISTORIJAT KAROTIDNE HIRURGIJE

Moderna istorija karotidne hirurgije počinje u dvadesetom veku kada Chiarri i Hunt prvi dovode u vezu promene na karotidama i cerebrovaskularni insult. 1951. Miller Fischer na osnovu osam slučajeva zaključuje da je karotidna bolest uzrok moždanog udara, predlaže angiografiju i mogućnost operativnog tretmana. Prva operacija karotidne bolesti bila je resekcija i direktna sutura koju su 1951. godine izveli Carea, Molins i Murphy, a 1954. ponovili Eastcott, Pickering i Robb te operacijom uspešno prekinuli slavu TIA kod pacijenta. Michael DeBakey je prvu karotidnu endarterektomiju uradio 1953. Godine, ali je slučaj publikovan tek 1959. Godine, do kada je čuveni hirurg pomenutu operaciju već uveo u standardnu praksu. Naknadnom proverom hospitalnih podataka nisu pronadjeni tragovi da je pomenuta operacija zaista izvedena 1953. Godine, te su krediti za prvu endarterektomiju dodeljeni Stanley Crowdu. Prvi ekstraluminalni šant koristi Cooley 1956. a Javid i Thompson intraluminalni šant 1961. godine. De Bakey 1959. prikazuje i tehniku karotidne everzije (EEA) sa transekcijom ACC, tehnika biva privremeno napuštena do 1989. godine kada su je modifikovali Berger, Kasparzak i Raithel presecajući ACI na bulbusu.

Hirurzi Houstona predvođeni DeBakey-jem su pedesetih i šezdesetih godina prošlog veka promovsali agresivni pristup karotidnoj bolesti, značajno unapredili hiruršku tehniku i dali značani doprinos dijagnostici usavršivši arteriografiju. 1969. godine Wiebel i Fields na osnovu njihovih nalaza prave detaljan atlas karotida i kolateralnih puteva. Od 1959. do 1973. godine grupa hirurga, neurologa i neurohirurga predvođeni William Fieldsom vodi projekat sistematskog praćenja, dijagnostike i tretmana ekstrakranijalne karotidne bolesti. U periodu 1968.-1976. objavili su niz članaka u kojima je po prvi put izvedena randomizacija pacijenata na hirurški i konzervativni tretiranje, predložena tehnika merenja stenoze koja je identična onoj koju je NASCET studija promovisala dvadesetak godina kasnije, istaknut je značaj morfologije plaka, definisane indikacije i kontraindikacije, postignut perioperativni mortalitet ispod 5%.

Po ugledu na navedenu grupu, devedesetih godina prošlog veka u tri velike prospektivne multicentrične randomizirane studije: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), European Carotid Surgery Trial (ESCT) i Veterans Administration Symptomatic Trial (VAST) dokazan je povoljan učinak karotidne endarterektomije kod pacijenata sa simptomima cerebralne ishemije i znacima karotidne stenoze (veće od 70%). Pomenute studije i kasnije multicentrične studije prikazale su sve bolje rezultate hirurškog tretmana u smislu perioperativnih teških komplikacija (IVC, AIM, smrtni ishod) koje su prema najnovijim publikacijama ispod 2%, što ukazuje na značajan napredak preoperativne procene, hirurške tehnike i peri/postoperativnog vođenja pacijenta. Na značaj rane karotidne

endarterektomije kod progresivnog neurološkog deficita i TIA ukazao je Pritz 1997 godine. Godišnje se uradi oko 140.000 karotidnih endarterektomija u svetu.

Paralelno sa hirurzijom napreduje i saznanje o medikamentozom tretmanu te Barnett 1978. i Dyken 1983. predlažu uvođenje antiagregacione terapije uz hiruriju.

Prvi karotidni PTA izveden je od strane Kerbera 1980. godine, prvu značajniju seriju objavili su Fischer i Jordan 1997., a iz 1998. su prve randomizirane studije koje porede endovaskularni i hirurški tretman.

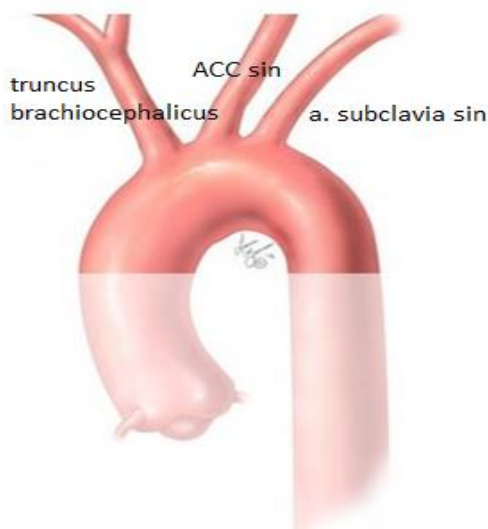
*Thomas Willis 1621.-1675.* engleski doktor, anatom i neuropsihijatar, u knjizi „*Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus*“ iz 1664. opisao arterijski kolateralni splet na bazi mozga koji je nazvan Villisov prsten (Circle of Willis) ili Vilisov poligon. Zbog značajnih istraživanja iz oblasti dijabetesa u Engleskoj se dugo koristio za dijabetes naziv „Willisovo oboljenje“.

## HIRURŠKA ANATOMIJA CEREBRALNO ORIJENTISANIH KRVNIH SUDOVA

Vaskularizacija mozga potiče od supraaortnih grana, koje predstavljaju arterije koje se odvajaju od aortnog luka prema vratu, glavi i gornjim ekstremitetima. Prednja moždana cirkulacija vaskularizuje prednji deo mozga, čini je sliv unutrašnje karotidne arterije, koji u vaskularizaciji mozga učestvuje sa 80%. Zadnja moždana cirkulacija vaskularizuje za dnji deo mozga (moždano stablo cerebelum, okcipitalni režanj) i potiče od verebralnih arterija.

### AORTNI LUK I SUPRAAORTNE GRANE

Aortni luk predstavlja nastavak ascedentne aorte, konveksitetom okrenut prema gore i konkavitetom obilazi oko levog glavnog bronha i leve plućne arterije. Postoje tri osnovne grane na konveksitetu aortnog luka polazeći od srca, to su brahiocefalično *stablo* (*truncus brachiocephalicus*), leva zajednička karotidna arterija (*a.carotis communis sin*) i leva potključna arterija (*a.subclavia sin*). (Slika 1)



**Slika 1.** Prikaz aortnog luka i supraaortnih grana

Opisane su varijacije u položaju i granjanju supraaortnih grana. Varijacija ima preko 20, a sledeće su najznačajnije sa kliničkog aspekta:

Bovin luk je najčešća varijacija supraaortnih grana, naziv aludira na zajedničko stablo svih supraaortnih grana što se javlja kod životinja. Ipak pod humanim bovinim lukom podrazumevamo neposrednu blizinu (manje od 1 cm) ili zajedničko ishodište brahiocefaličnog stabla i leve zajedničke karotidne. Ova varijacija sreće se u 10-20% populacije. (1)

Gotski ili angularni aortni luk. Kod pravog gotskog luka ishodište sve tri supraaortne grane se nalazi u proksimalnom segmentu aortnog luka, proksimalno od najviše tačke luka.

Sa aspekta endovaskularnog tretma razlikujemo tri tipa aortnog luka: tip I sa sve tri arterije u istoj ravni, tip II sa razlikom u ishodištima arterija manom od 2 cm i tip III sa razlikom visina ishodišta većom od 2 cm, što bi odgovaralo gotskom luku.

### **ZAJEDNIČKA KAROTIDNA ARTERIJA (ACC)**

Desna zajednička karotidna arterija nastaje terminalnim grananjem iz brahiocefaličnog stabla u projekciji manubrijuma sterni. Druga terminalna grana brahiocefaličnog stabla je desna potključna arterija. Brahioceflično stablo polazi od početnog dela aortnog luka i celom dužinom od oko 4-6 cm se nalazi u gornjem medijastinumu, lateralno od traheje, a iza desne bezimene vene (*v. inominata dex*) i ostataka timusa. Pre terminalnog grananja daje manje grane za bronh i jednjak. Leva ACC nastaje kao druga grana aortnog luka. Obe ACC u vratu su praćene sa unutrašnjim jugularnim venama (VII) koje se nalaze lateralno od njih i n. vagusom koji se nalazi između arterije i vene. Medijalno od ACC nalazi se visceralni prostor vrata sa trahejom i ezofagusom ispred kojih je štitna žlezda. Iza ACC nalaze se poprečni nastavci vratnih pršljenova, prednji skalenski mišići, m. longus colli i simpatička vlakna. U donjem delu vrata pokriva ih m. sternocleidomastoideus, ali zbog koso položenog mišića završni segment ACC i karotidna račva nalaze se medijalno od medijalne ivice m. sternocleidomastoideusa prekriveni su samo kožom, platizmom i fascijom, te su na tom mestu pogodni za hirurški pristup. (2)

### **KAROTIDNA RAČVA I SPOLJAŠNJA KAROTIDNA ARTERIJA (ACE)**

Karotidna bifurkacija predstavlja završetak ACC i na tom mestu nastaju unutrašnja karotidna arterija (*a. carotis interna* - ACI) i spoljašnja karotidna arterija (*a. carotis externa* - ACE). Visina karotidne račve odgovara C3-4 pršljenu ili gornjem rogu tiroidne hrskavice uz česte varijacije u visini od čak 5 cm put proksialno i distalno. ACC, ACI i ACE smeštene su u lateralnom prostoru vrata u duplikaturi medijalne vratne fascije – vagina carotica koja omogućava klizanje vratnih mišića preko vaskularih elemenata pri pokretima. Ovaj segment projektuje se unutar trougla koji čine sternokleidomastoidni mišić, omohioidni mišić i zadnji trbuh digastričnog mišića, koji čine karotidni trougao. Hirurški značaj ove regije sastoji se u njegovoj pristupačnosti i činjenici da se najveći broj patoloških promena na karotidnom stablu

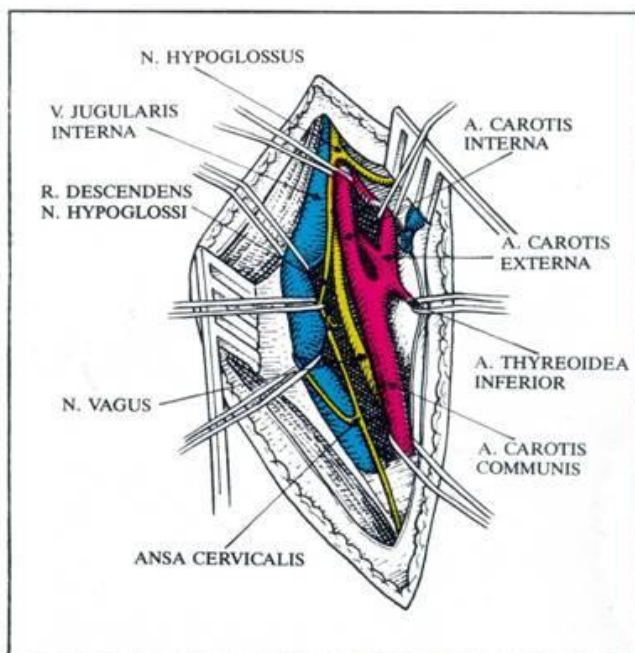
(okluzivna bolest, aneurizmataska bolest, vaskulari tumori) nalazi upravo u zoni karotidne račve.

Spoljašnja karotidna arterija polazi od karotidne bifurkacije napred i medijalno u odnosu na ACI i nešto je manjeg promera. Njena putanja je izmedju ramusa i colluma mandibulae, koji su spolja i stiloidnog nastavka koji je unutra. Postavljena medioanteriorno u odnosu na ACI razlikuje se i po kolateralama koje daje – a. thyroidea superior, a. lingualis i nestalna a. pharyngea ascendens koje se lako mogu prikazati pri hirurškom pristupu na karotidnu račvu. Uz pomenute, prednje grane čini još i a. facialis, zadnje grane auricularis posterior i a. occiipitalis i terminalne grane a. temporalis superficialis i a. maxillaris interna.

### UNUTRAŠNJA KAROTIDNA ARTERIJA (ACI)

Je završna grana ACC i nalazi se pozadi i lateralno od ACE. Može se podeliti na segmente :

CERVIKALNI SEGMENT (C1) je ekstrakranijalni deo i počinje karotidnim bulbusom- dilatiranim početnim delom ACI u dužini od 2 cm na koji se nastavlja cervikalni deo. To je segment ACI kom se može bezbedno hirurški prići. U donjem delu preko bulbusa prelazi facijalna i retromandibularna vena kao značajne pritoke VJI, u gornjem delu medijalno može se naći n. hypoglossus praćen komitantnom arteriom i venom. Od n. hypoglossusa se duž lateralne ivice ACI spušta descendenta grana koja se u vidu cervikalne anse anastomozira sa C1-4 granama i vrši motornu inervaciju laringealnih mišića. Presecanje ovih struktura ne ostavlja značajnije posledice. Izmedju ACI i ACE nalazi se karotidni glomus od kog polazi Heringov živac, grana n. glosopharyngeusa. Ovaj segment arterije može se ispratiti do baze lobanje i retrostiloidnog prostora gde kroz foramen caroticum petroznog dela temporalne kosti ulazi u lobanju. C1 segment nema bočnih grana. (Slika 2)



**Slika 2.** Prikaz karotidne račve – hirurška anatomija

PETROZNI SEGMENT (C2) je deo ACI smešten u potpunosti u koštanom karotidnom kanalu , sa vertikalnim i horizontalnim delom i u bliskom odnosu sa cavum tympani od koje je odvaja samo tanka kost. Daje grane za tentorijum i clivus koje se anastomoziraju sa pterigo-palatinim granama a. maxillaris internaе.

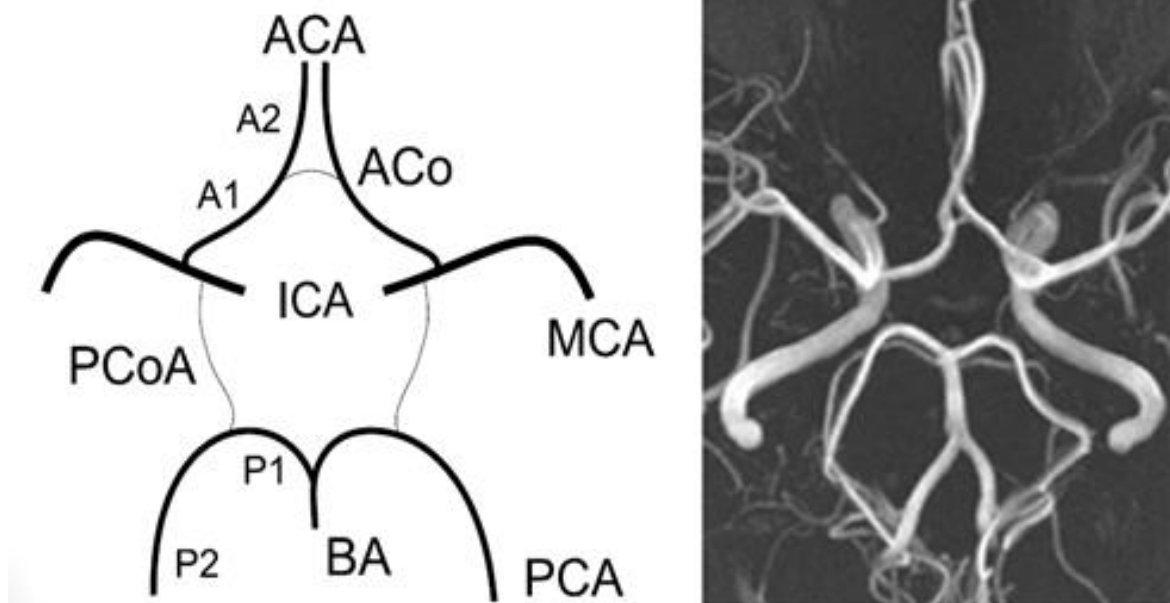
KAVERNOZNI SEGMENT (C3) prolazi kroz kavernozi sinus. Zbog svog S oblika na putu pored sellae turcicae i prema klinoidnom procesusu naziva se još i „karotidni sifon“. Nalazi se u bliskom kontaktu sa sfenoidnim sinusom. Grane kavernoznog segmenta su: a. hypophysialis inferior, a.trigemina primitiva i oftalmična arterija. Poslednja arterija predstavlja i prvu (značajnu) granu ACI.

CEREBRALNI SEGMENT (C4) segment je kratak. Sastoji se od : oftalmičnog dela od a. ophtalmicae do a. comunicans posterior (AcomP) i daje grane za hipofizu i optičku hijazmu; komunikantnog dela do a.choroideae anterior; terminalnog dela koji se završava sa sa a. cerebri anterior (ACA) i a.cerebri media (ACM)

VERTEBRALNE ARTERIJE I BAZILARNA ARTERIJA . Vertebralne arterije (AV) nastaju kao bočne grane potključne arterije. Irigiraju vertebrobazilarni moždani sliv ("posteriorna" cirkulacija). Obično su asimetrične, u 70% slučajeva dominantna je leva AV. Nedominantna arterija može biti hipoplastična i aplastična i često ne učestvuje u formiranju bazilarne arterije. Prvi segment (V1) je od ishodišta do ulaza AV u transverzalni kanal C6 pršljena. Segment se nalazi lateralno od ACC i dostupan je hirurškoj ekspoziciji. Na mestu ulaza u koštani kanal osteofiti mogu načiniti kompresiju i sledstvenu trombozu AV. Drugi segment (V2) nalazi se unutar koštanog kanala transverzalnih nastavaka od C6 – C2 i daje mnoštvo grana za vaskularizaciju korenova živaca i meningealnih opni. Treći segment (V3) se prostire od C2 pršljena do ulaska u lobanju kroz atlantookcipitalnu membranu i daje značajnu granu a. occipitalis. V4 segment na bazi zadnje lobanjske jame do formiranja bazilarne arterije (a. basilaris) nalazi se na ventralnoj strani moždanog stabla u sulcus basilaris pontis dajući grane za vitalne strukture moždanog stabla i cerebelarne arterije, pri gonjoj ivici ponsa daje završne grane zadnje cerebralne arterije (a. cerebri posterior(ACP).

### **VILISOV POLIGON – Circle of Willis (CoW) (Sir Thomas Willis MD)**

Vilisov poligon predstavlja glavni kolateralni put između velikih arterija koji ulaze u lobanjsku duplju i ishranjuju mozak. Nalazi se na bazi lobanje i u vidu prstena okružuje diencefalon i sella turcica sa hipofizom. Nastaje od arterija prednje moždane cirkulacije (leve i desne ACI) koje se na ovom mestu kolateralizuju medjusobno, takođe i sa arterijama zadnje moždane cirkulacije (P1 segment ACP i AcomP). Čini ga ukupno devet arterija i podeljen je u dva segmenta: terminalni segment leve i desne ACI, A1 segment leve i desne ACA i AcomA čine prednji kolateralni segment (A segment), a i P1 segment leve i desne ACP i leva i desna AComP čine zadnji kolateralni segment (P segment). CoW čini moćnu protekciju moždane cirkulacije u prisustvu ekstrakranijalne karotidne i vertebralne okluzivne bolesti.(3) (Slika 3)



**Slika 3.** Anatomska konfiguracija arterija Vilisovog poligona: šematski prikaz i MRA nalaz

### VARIJACIJE VILISOVOG POLIGONA

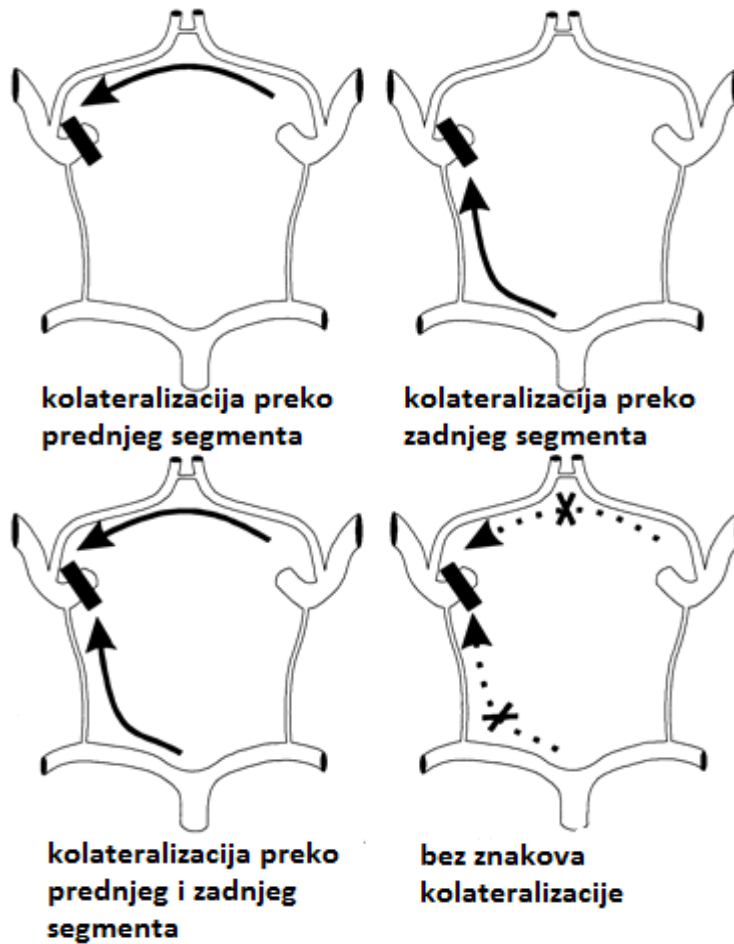
Smatra se da svega 30-40% populacije ima tipičnu konfiguraciju Vilisovog poligona. Na osnovu anatomskih istraživanja na obdukcijom materijalu i na osnovu „in vivo“ ispitivanja metodama MRA, CTA i DSA dobijeni su značajni podaci o morfo-funkcionalnim varijacijama CoW. Iako kolerilaju, rezultati obukcionih nalaza imaju tendenciju da podcene prohodnost i funkcionalnost pojedinih arterija CoW, ali su senzitiviji po pitanju varijacija broja arterija koje su ispod praga rezolucije za MRA. Imidžing metode, a posebno MRA, sa većom senzitivnoću diferenciraju nefunkcionalne kolaterale.

Varijacije CoW se mogu podeliti na varijacije ishodišta i broja arterija (4) i na varijacije celovitosti CoW (5). Takođe mogu se podeliti na varijacije prednjeg i zadnjeg kolateralnog segmenta.

Na prednjem segmentu najčešće varijacije broja i ishodišta arterija su azygos tip, bihemisferična, fenestrirana ili trostruka ACA, direktna komunikacija A2 segmenta bez AcomA. Na zadnjem segmentu najčešća varijacija ishodišta i celovitosti je takozvano fetalno poreklo ACP direktno iz ACI bez komunikacije sa zadnjom cirkulacijom (ili aplazija P1 segmenta i hipertrofija AcomP) i javlja se u oko 20-25% populacije.

Varijacije u odnosu na celovitost CoW imaju veći klinički značaj u uslovima neadekvatnog dotoka kod ekstrakranijalne karotidne i vertebralne okluzivne bolesti. Prekid kontinuiteta CoW obično znači i neadekvatnu kolateralizaciju a samim tim i moždanu cirkulaciju na strani stenotične ili okluzivne lezije. Razloge za ove varijacije možemo tražiti u hipoplaziji, aplaziji, aterosklerotskoj stenotskoj ili okluzivnoj arterijskoj leziji. U odnosu na sedam arterija koje mogu biti zahvaćene postoji 20 različitih varijacija što je previše detaljna podela da bi se mogla primeniti u kliničkoj praksi. U slučaju značajne stenozе ili okluzije ekstrakranijalnog

segmenta ACI kolateralni krvotok uspostavlja se na račun suprotne ACI preko prednjeg kolateralnog segmenta i na račun vertebraobazilarnog sliva preko zadnjeg kolateralnog segmenta. Istraživanja su pokazala da prekid bilo u prednjem, bilo u ipsilateralnom zadnjem segmentu dovodi do poramećaja kolateralnog protoka. (Slika 4 i 5)



**Slika 4.** Prikaz kolateralnih puteva pri ekstrakranijalnoj stenozi/okluziji ACI



**Slika 5.** Varijacije CoW od značaja za karotidnu bolest: Prikaz MRA nalaza kod prekida A- prednjeg segmenta; B-zadnjeg segmenta; C-prednjeg i zadnjeg segmenta



## ARTERIJSKA VASKULARIZACIJA MOZGA

Od Vilisovog poligona odvajaju se tri velike moždane arterije : prednja (ACA), srednja (ACM) i zadnja (ACP). (6) Ove arterije daju dva tipa kolaterala; perforantne i leptomeningealne. Perforantne grane se od velikih arterija odvajaju unutar moždanog parenhima i vaskularizuju duboke strukture (bazalne ganglije, capsula interna). Podložne su stvaranju fibrinskih depozita, hijalinoj degeneraciji i mikroaneurizmatским promenama, čime se stvara supstrat za lakunarne ishemijske moždane lezije i intracerebralno krvarenje. Leptomeningealne grane nalaze se u subarahnoidnom prostoru i daju pijalnu arterijsku mrežu od koje polaze kortikalne, subkortikalne i medularne arteriole za vaskularizaciju korteksa i subkorteksa.

ACA segment A2 ide prednjim delom medijalne strane hemisfera i završava se sa a. pericalosa i a. calosomarginalis, svojim paracentalnim granama vaskularizuje motorni i senzorni korteks paracentalnog lobusa, prevashodno za donje ekstremitete.

ACM je najača grana ACI i sa baze mozga između temporalnog i frontalnog režnja prelazi na sulcus sylvius na čijem vrh se završava. Proximalni segment daje perforantne grane među kojima je najznačajnija Charcot-ova arterija (a. haemorrhagica cerebri). Distalni segment daje leptomeningealne grane koje vaskularizuju senzomotorne regije za lice i ruke, senzorni i motorni centar za govor, verbalne asocijativne zone.

ACP u svom distalnom P2 segmentu vaskularizuje moždano stablo, talamus, hipokampus, zadnji pol velikog mozga (vizuelne zone) prednji ceo cerebeluma, horoidni plexus. Okludira pri transtentorijalnoj hernijaciji. (7)

DRUGI KOLATERALNI PUTEVI MOŽDANOG KRVOTOKA: CoW predstavlja najznačajniji kolateralni put u slučajevima ekstrakranijalne okluzivne bolesti karotidnih i vertbralnih arterija. Proksimalno i distalno od CoW takođe postoje kolateralni putevi i pored toga što se te arterije smatraju funkcionalno terminalnim odnosno bez značajnijih kolaterala. Ti putevi dobijaju na značaju kod okluzije proksimalnog arterijskog segmenta. (Slika 6)

Distalno od CoW kolateralizacija ima značaj u slučaju okluzije cerebralnih arterija. (8) Zahvaljujući ovim kolateralama mozak ima tendenciju smanjivanja područja ishemije kroz dinamičnu zonu funkcionalnog oštećenja koje se naziva penumbra:

- Leptomeningealne grane moždanog konveksiteta povezuju ACA, ACM i ACP i aktivne su kod njihove okluzije, vaskularizuju korteks i subkorteks ali ne i zone perforantnih arterija.

-Perikalozni kolateralni put između ACA i ACP u aktivira se u slučaju M1 okluzije.

Proksimalno od CoW kolateralni putevi predstavljaju alternativu u slučaju okluzije ekstrakranijalnih arterija:

Kod ACI okluzije restitucija protoka može da se ostvari preko sledećih kolateralnih puteva:

-a. ophtalmica grana ACI kolateralizuje sa granama ACE: a. meningea media koja je grana a. maxillaris internae, u manjoj meri preko a. angularis i a. infraorbitalis koje su grane a. facialis. Aktivna kolateralizacija u slučaju proksimalne ACI okluzije ogleda se u tipičnom negativnom smeru protoka na ipsilateralnoj oftalmičnoj arteriji.

- Inferolateralno stablo C3 segmenta se anastomozira sa granama a.maxillaris i a.meningeae.

- kolateralizacija između duralnih grana a.temporalis profundae i pijalnih grana kod ACI okluzije što se naziva sinangioza. hirurška sinangioza predstavlja korišćenje mišićnih reznjeva u cilju pospešivanja ovog procesa.

- putem vasa vasorum ACI.

- grane za tentorijum i clivus C2 segmenta koje se anastomoziraju sa pterigopalatinim granama a. maxillaris internae, a. pharyngeae ascendens i AV.

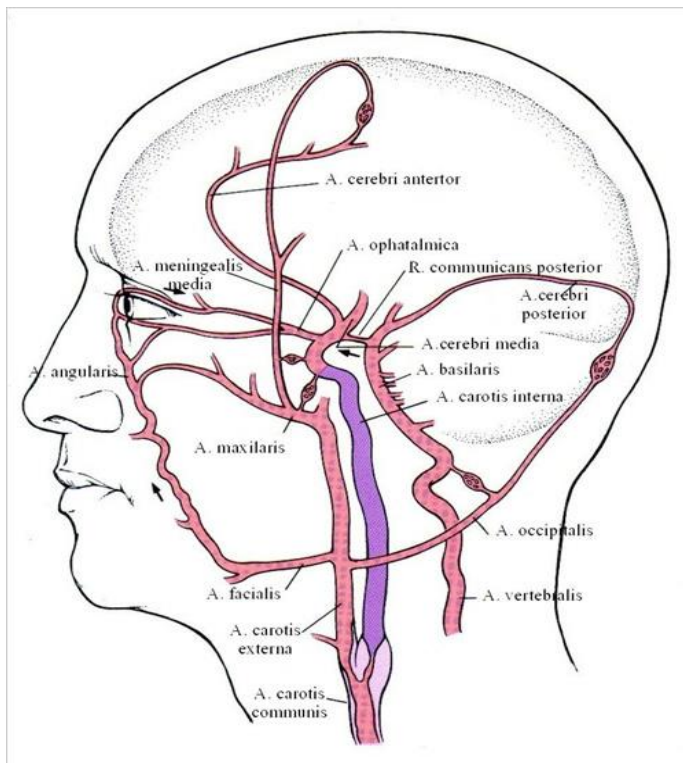
Kod proksimalne AV okluzije aktivira se kolateralni put prednje spinalne arterije sa VB slivom.

Kod ACC okluzije kolateralizacija se odvija preko:

- okcipitalne grane ACE i vertebralnih, dubokih cervikalnih i prednje spinalne arterije.

- gornje i donje tiroidne arterije.

Kod centralne okluzije a. subclaviae preko a. mamariae i interkostalnih arterija.



**Slika 6.** Šematski prikaz kolateralnih puteva kod stenoze/okluzije ekstrakranijalnog segmenta ACI

## **METBOLIZAM MOŽDANOG TKIVA I FUNKCIONALNE KARAKTERISTIKE KAROTIDNIH ARTERIJA I MOŽDANE CIRKULACIJE .**

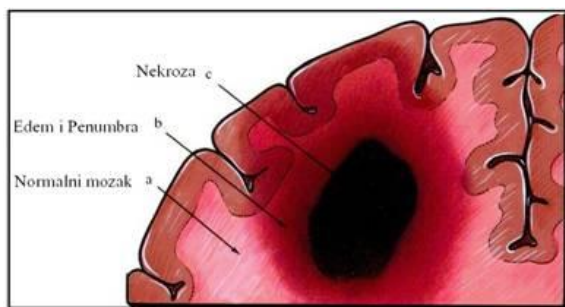
Iako čini samo 2% telesne mase na mozak odlazi oko 15% minutnog volumena odnosno 750-1000ml/min, 20% kiseonika što iznosi oko 72l kiseonika i 145 g glukoze dnevno. Obzirom na aktivan metabolizam i nemogućnost deponovanja mozak je izuzetno osetljiv na hipoglikemiju i hipoksiju. (9)

Moždani protok sačinjavaju protok krvi i protok cerebrospinalne tečnosti (CSF) koji je 2000x manji. Arerijski moždani protok odvija se kroz sliv ACI (700ml) i VB sliv (200ml). Unutrašnja karotidna arterija je arterija elastičnog tipa, tankog zida (1:15 u odnosu na dijametar arterije), a tunica media sastavljena je od više elastičnih i manje mišićnih vlakana koje sačinjavaju laminu elasticu internu i externu. Ovakva građa omogućava minimalne amplitude pulsne talase i relativno konstantan dotok krvi u mozak. Moždane arterije su arterije muskularnog tipa i zajedno sa arteriolama snabdevene su mišićnim omotačem na čiju kontraktilnost utiču hemo i baroreceptori. Porast sistemskog pritiska preko baroreceptora izaziva kontrakciju moždanih arterija, a pad pritiska njihovu dilataciju. Takođe hipoksija i hiperkapnija izazivaju dilataciju arteriola, a visok parcijalni pritisak kiseonika i nizak parcijalni pritisak CO<sub>2</sub> kontrakciju arteriola. Na ovaj način funkcioniše mehanizam autoregulacije moždanog protoka kojim se postiže nezavisnost u odnosu na sistemske promene pritiska. Funkcija ovih mehanizama izmenjena je u moždanoj ishemiji i značajna je za objašnjavanje patofiziologije moždane ishemije. Ispitivanje moždane reaktivnosti stres testovima daje značajne podatke o stanju moždane cirkulacije u uslovima globalne ili fokalne ishemije. (10)

## **PATOFIZIOLOGIJA CEREBRALNE ISHEMIJE**

### **ISHEMIJA NA MOLEKULARNOM I ĆELIJSKOM NIVOU**

Funkcionisanje centralnog nervnog sistema zavisi od protoka krvi kroz mozak. Ishemija mozga je metabolički funkcionalni poremećaj uzrokovan redukcijom cirkulacije, a završava morfološkim oštećenjem nervnih elemenata, depolarizacijom i smrću nervne ćelije. Prema stepenu ishemijskih lezija razlikuju se: centralna ili nekrotična zona i periferna zona ili zona ishemične penumbre. Ishemijske zone mogu se posmatrati kao serije uzastopnih pragova gde za određeni nivo protoka postoji određeni stepen poremećaja. (11) (Slika 7)



**Slika 7.** Šematski prikaz zona u moždanoj ishemiji

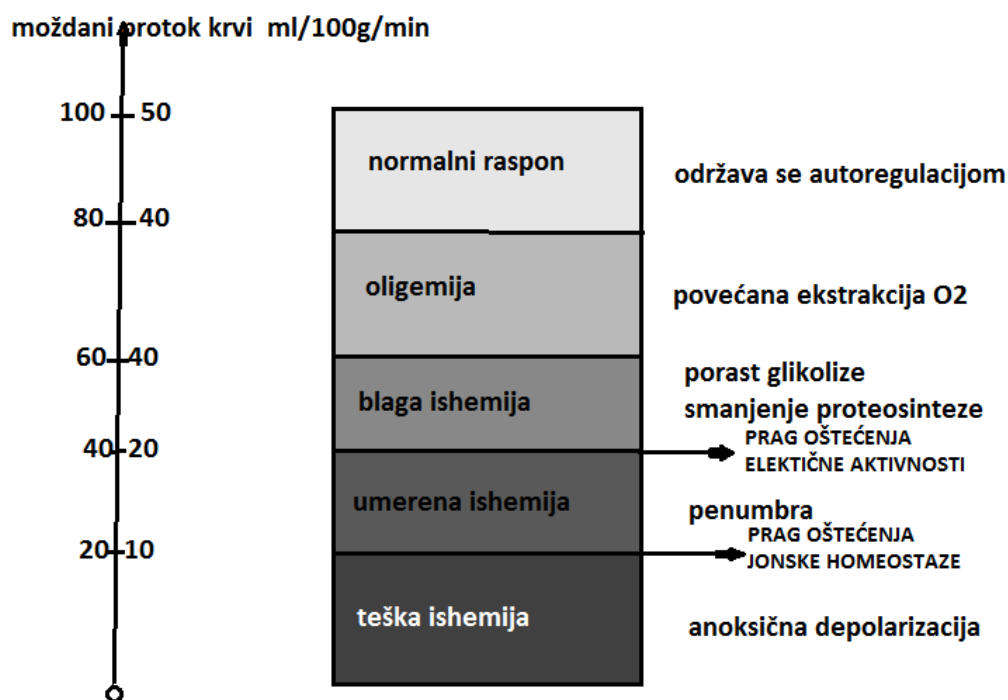
Nekrotična zona se karakteriše protokom ispod 10 ml/100g tkiva/min, što je prag oštećenja jonske homeostaze i završava sa smrću ćelije. Širenje zone nekroze je na račun vazoparalitičkog i osmotskog edema koji dalje oštećuje cirkulaciju izvan nekrotične zone.

U zoni penumbre protok iznosi između 10 i 20 ml/100g tkiva/min što se smatra zonom poremećaja električne aktivnosti, ali su funkcije plazma membrane i jonske pumpe očuvane. Redukcija protoka do 10 ml/100g/min, u trajanju do 20 minuta, ne dovodi do nekrotičkih promena, ako se recirkulacija uspostavi. Ova zona je ciljno područje na koje se usmerava akutna terapija. Uslov je delimično prisustvo cirkulacije da bi lek uopšte dospeo do penumbre i da bi revaskularizacija imala smisla.

Zona delimičnog oštećenja za protok 20-30ml/100g/min karakteriše se anaerobnom glikolizom i padom proteosinteze.

Zona oligemije sa protokom ispod 50ml/100g/min i povećanom ekstrakcijom O<sub>2</sub>.

Zone izvan nekrotične zone mogu biti sa maksimalno dilatiranim krvnim sudovima, koji za vreme trajanjan insulta, a posebno nakon revaskularizacije mogu usled paralize vazomotora (vazogeni edem) i dalje održavati visok protok uz "steal" femomen na račun centralnije postavljenih zona što se naziva fenomen "luksuzne perfuzije". (Slika 8)



**Slika 8.** Šematski prikaz „pragova“ pri cerebralnoj ishemiji

Primarni događaj koji izaziva kaskadnu reakciju ishemičkih lezija je insuficijencija cerebralnog energetskog metabolizma. Pri ishemiji mozga nastaje smanjenje sadržaja ATP u tkivu ili redukovani opšti metabolički kapacitet ćelije bez smanjenja sadržaja ATP. U odsustvu ATP-a sinteza makromolekula se zaustavlja, a počinje degradacija strukture ćelije. Remeti se

ravnoteža sinteze/razgradnje enzima. Mehanizmi koji dovode do smrti ćelije u ishemiji su: povećanje intracelularne koncentracije  $Ca^{2+}$ , acidoza zbog anaerobnog metabolizma, nekontrolisano stvaranje slobodnih radikala i povišena proizvodnja lipidnih medijatora (derivata arahidonske kiseline: tromboksana A<sub>2</sub>, prostaglandina, leukotrijena i faktora agregacije trombocita). (12)

Ishemičko oštećenje neurona prethodi oštećenju glije i endotelijalnih ćelija. Kad oštećenje neurona dovede do citolize oslobađaju se toksične supstance koje lediraju glijalne ćelije i endotel. Endotelne disfunkcije (adherencija trombocita i leukocita, inflamatorna reakcija endotelnih ćelija) nisu uzrok nekroze neurona, već su uzrokovane slobodnim radikalima, lipidnim medijatorima, agregacionim faktorima trombocita nastalim usled raspada oštećenog neurona. Ove sekundarne lezije dovode do daljeg oštećenja neurona u vidu kaskade. Ovo je naročito izraženo kod fokalne ishemije, gde se oštećenja neurona i vaskularnih elemenata mogu javiti paralelno. Pošto između nastanka primarnog i sekundarnog oštećenja postoji određena vremenska latenca, postoji mogućnost primene terapije koja sprečava sekundarna oštećenja.

Zona penumbre predstavlja terapijski prozor konzervativnog tretmana. Širenje nekrotične zone na račun penumbre odvija se usled moždanog edema, efekta luksuzne perfuzije i reperfuzionog oštećenja.

## **ISHEMIJA I MOŽDANI EDEM**

Tokom cerebralne ishemije dodatno oštećenje perfuzije nastaje usled moždanog edema koji je citotoksični i vazogeni. Citotoksični (metabolički) edem mozga nastaje intracelularnom akumulacijom vode usled poremećaja NaK homeostaze, krvno-moždana barijera je neoštećena. Vazogeni edem je posledica promena na krvnim sudovima koje omogućavaju prolaz proteina i sastojaka krvi kroz lediranu krvno-moždanu barijeru. Edem koji se razvija u ishemiji mozga započinje kao citotoksičan, a sa oštećenjem krvno-moždane barijere razvija se vazogena komponenta. Ishemija mozga dovodi do smanjenja zapremine ekstracelularnog prostora. Voda iz ekstracelularnog prelazi u intracelularni prostor. Astrocitni nastavci bubre neposredno oko krvnih sudova. Time se pogoršava ishemija neurona. Osim toga, dodatno se kompromituje lokalna mikrocirkulacija. (13)

U cerebrovaskularnoj bolesti osim citotoksičnog i vazogenog javljaju se i drugi uzroci edema. Intravaskularna kongestija i ultrafiltratni edem nastaju zbog porasta hidrostatskog pritiska u kapilarima, gubitka autoregulacije i dilatacije arterija i arteriola. Ako se embolus fragmentira i omogući priliv krvi u distalne krvne sudove koji su izgubili autoregulaciju te su izloženi sistemskim pritiscima, u okolini ishemičke lezije postojaće kongestija i posledični edem.

Za razvoj edema mozga potrebna je očuvana cirkulacija, obzirom da on nastaje na račun vode iz cirkulacije. U stanjima potpunog prekida cirkulacije edem se ne razvija, iako su energetske rezerve (ATP) iscrpljene. Za rezoluciju edema, takođe, potrebna je očuvanost

izvesnog stepena cirkulacije. Stoga se u razvoju i rezoluciji edema izazvanog ishemijom, razlikuju dve faze: aktivna i pasivna.

Aktivna faza je period očuvane cirkulacije, period razvoja edema mozga. U aktivnoj fazi moguće je dopremanje antiedematozne terapije i rezolucija edema. U pasivnoj fazi cirkulacija je toliko insuficijentna da do ishemičnih regiona ne stižu ni lekovi. Samo terapija ordinirana u aktivnoj fazi, što pre, pokazuje antiedematozni i metabolički efekat.

Osetljivost pojedinih regiona mozga na ishemiju je različita. Obzirom da su energetske zahteve veći u sivoj masi nego u beloj masi mozga siva masa osetljivija na ishemiju, pa se i citotoksični edem inicijalno javlja u sivoj masi mozga.

Poremećaj osmoregulacije, koji dovodi do intracelularnog nagomilavanja vode je uzrokovan energetsom krizom. Međutim, obnavljanje energetske potencijala nije praćeno reverzibilnim promenama. Slobodni radikali dovode do molekularnih promena enzima plazma-membrane, povećavajući oslobađanje serotonina. Time se, uprkos normalizaciji cirkulacije, edem mozga održava, pa čak može i da se povećava.

Ishemična lezija mozga ima dve morfološki i funkcionalno razgraničene zone: centralnu zonu i zonu penumbre. Terapija centralne zone je moguća samo ako se primeni unutar prvih minuta od nastanka ishemijskog moždanog udara. Zato je praktično penumbra jedini region kome je moguće ponuditi terapiju.

Region penumbre je u metastabilnom stanju. Patofiziološke promene su više napredovale u ćelijama osetljivijim na oštećenje (neuroni). U ćelijama otpornijim na oštećenje (neuroglija) lezije su tek u začetku. Zato terapijski program osim revaskularizacije (retko je moguća), mora da uključi: stabilizatore metabolizma, antiedematoznu terapiju, regulatore homeostaze kalcijuma, neutralizatore slobodnih radikala i aktivnu hemoreološku terapiju.

Antiedematozna terapija se ordinira se u akutnoj fazi unutar prvih 12-24h samo u uslovima postojanja edema. Ishemijski moždani udar tipa lakunarnih lezija nije indikacija za antiedematoznu terapiju. Antiedematonik lekovi su:

- hiperosmolarna jedinjenja (manitol, sorbitol, glicerol);
- diuretici (acetazolamid, furosemid);
- smanjenje metabolizma mozga (barbiturati, hipotermija)

### **HIPERPERFUZIONI SINDROM I HIPERPERFUZIONO OŠTEĆENJE**

Tokom ishemije mozga dešavaju se sledeće promene:

- iskorišćavanje glikoze je poremećeno i anaerobnom glikolizom se nagomilava laktat;
- oksidativna fosforilacija je poremećena, a činioci transportnog sistema poprimaju karakteristike slobodnih radikala;

- oslobađanje dopamina je povišeno;
- pojačana je razgradnja fosfolipida i nagomilavaju se derivati arahidonske kiseline
- javlja se ekscitotoksičnost i naglašene su postsinaptičke akcije Ca<sup>2+</sup>.

Reperfuzija tkiva u kome su se odigrali ovi neželjeni događaji ne dovodi do oporavka, već do progresije oštećenja. Tako nastaje tzv. reperfuziona povreda ishemičnog mozga.

Krv bogata glikozom i kiseonikom, u kontaktu sa ishemičnim tkivom, izaziva nova oštećenja. Periferno tkivo oko centralnog ishemičnog ognjišta biva dalje destruirano. Reoksigenacija i normoglikemija u novopristigloj krvi deluju kao hiperoksemija i hiperglikemija. Zbog nemogućnosti da iskoristi glikozu (metabolički mehanizmi su paralisani) javlja se hipermetabolizam (pojačana glikoliza) koji vodi povećanom stvaranju laktata. Nastala acidoza (laktocidoza) dovodi do novog oštećenja tkiva.

Drugi razlog lezija tokom reperfuzije je prekomerno stvarane kiseoničkih slobodnih radikala u kontaktu ishemičnog tkiva sa molekularnim kiseonikom. Slobodni kiseonički radikali lediraju vulnerabilne ćelije. Razvija se lipidna peroksidacija plazma membrana, i nastaje citodestrukcija.

Terapijski program osim revaskularizacije, mora da uključi: stabilizatore metabolizma, antiedematoznu terapiju, regulatore homeostaze kalcijuma, neutralizatore slobodnih radikala i aktivnu hemoreološku terapiju. Hiperglikemična sredstva (glukoza, kortikosteroidi) u terapiji akutnog ishemičnog moždanog udara su kontraindikovani budući da i normoglikemija može u ovoj situaciji delovati kao hiperglikemija. (14)

## **ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR I EKSTRAKRANIJALNA CEREBROVASKULARNA BOLEST**

### **EPIDEMIOLOGIJA I ZNAČAJ PROBLEMA**

Moždani udar, insult ili šlog je drugi uzrok smrtnosti stanovništva (9,7%), odmah posle srčanog infarkta, prvi uzrok dugotrajnog invaliditeta i drugi vodeći uzrok nastanka senilnosti. Radi se o bolesti koja sa sobom nosi značajne socijalne, emocionalne i ekonomske posledice po pojedinca, porodicu i društvo. U zemljama u tranziciji u koju ubrajamo i Srbiju incidenca moždanog udara godišnje iznosi 100-300 na 100.000 stanovnika, odnosno 20.000 novonastalih slučajeva, za populaciju stariju od 65 godina incidenca je 4-5 puta veća. U Srbiji predstavlja drugi najčešći uzrok smrti, a kod žena najčešći uzrok smrti. Takođe moždani udar je najčešći uzrok trajnog invaliditeta.

Najčešće se javlja u razdoblju 65-70 godina sa tendencijom pojavljivanja i u mladjem dobu. Jednogodišnje preživljavanje je oko 52 %, a petogodišnje oko 30%. Smrtnost od moždanog udara iznosi oko 20% u prva tri meseca, od preživelih moždani udar će biti onesposobljavajući (Rankin score 4 i 5) kod trećine, trećina će imati umeren, a trećina blag funkcionalni deficit. Nakon preživljenog moždanog udara rizik za recidiv je 5-8% u prvom

mesecu, 10-18% u prvoj godini, 16-26% u drugoj i 20-34% u trećoj godini kumulativno, praktično 1/3 u prvih pet godina. Godišnji rizik od AIM nakon moždanog udara iznosi oko 3%, autopsijski nalazi ukazali su da je udruženi nalaz značajnih karotidnih i koronarnih plakova preko 50%. Programi prevencije cerebrovaskularnih bolesti, primarni i sekundarni, imperativ su društva i zdravstvene zaštite. (15,16)

Primarna prevencija ishemijskog moždanog udara podrazumeva identifikaciju, otklanjanje i lečenje faktora rizika u populaciji pre pojave simptoma cerebrovaskularne ishemije. Sekundarna prevencija ishemijskog moždanog udara ima za cilj da spreči naknadni rizik kod bolesnika koji su ga već imali u blažem obliku (diskretni rezidualni neurološki deficit), ili imaju tranzitorne ishemijske atake. (17)

Prema rezultatima epidemioloških istraživanja 80% svih moždanih udara ima ishemijsku etiologiju, a kao ostali uzroci navode se intracerebralna hemoragija u oko 8% i subarahnoidna hemoragija u oko 10%, ekstra i subduralna u 2% slučajeva. 20% insulta udruženo je sa stenozom ili okluzijom ekstrakranijalnog segmenta unutrašnje karotidne arterije. Ekstrakranijalna karotidna bolest odgovorna je za čak 40 % onesposobljavajućih ili smrtonosnih insulta. Dostupnost ovog segmenta hirurškom i endovaskularnom tretmanu omogućava nam da preveniramo 15% svih insulta. (18)

### **CEREBROVASKULARNI INSULT (CVI) - moždani udar, šlog, apopleksija**

Cerebrovaskularne bolesti su poremećaji kod kojih je jedan ili više krvnih sudova mozga primarno oštećen patološkim procesom, a deo mozga ili ceo mozak prolazno ili trajno oštećen ishemijom ili krvavljenjem. Ishemijski moždani udar (IMU) predstavlja kritičnu tačku dugotrajnog i progresivnog toka cerebrovaskularne bolesti u kojoj dolazi do prolaznog ili trajnog oštećenja moždanog tkiva usled nedovoljnog protoka krvi.

Ishemijski moždani udar čini 80% svih moždanih udara, a klasifikacija se može izvršiti prema uzroku nastanka (etiološka) i prema dužini trajanja (dinamička).

Od 80% IMU 45% ima embolijsku etiologiju (arterio-arterijska , kardio-embolizacija), 30% trombotsku etiologiju (15% ekstrakranijalnih i intrakranijalnih velikih krvnih sudova, 15% tromboza i okluzija penetrantnih krvnih sudova ) i 5% čine hemodinamski IMU. Disekcije, hematološka oboljenja, vaskulitisi, trauma, disekcija, vazospazam, hereditarna oboljenja su redji uzroci IMU. Treba napomenuti da je reč o pretpostavljenim udelima, etiologija moždanog udara ostaje nerazjašnjena kod blizu 30 % hospitalizovanih pacijenata. (19)

Arterio-arterijska embolizacija, tromboza na hroničnoj leziji i hemdinamski poremećaj su posledica aterosklerotske cerebrovaskularne bolesti. Najveći broj IMU povezan je sa aterosklerozom: na ekstrakranijalnim krvnim sudovima (20 % karotidni sliv i 10% VB sliv), intrakranijalnim velikim krvnim sudovima (C2-4 seg ACI, VB sliv, CoW, cerebralne arterije (15-20%)) i penetrantnim arterijama sa lakunarnim lezijama 15%.



Ekstrakranijalna cerebrovaskularna bolest (EKCVB) predstavlja entitet koji se odnosi na aterosklerotske ili druge stenotske lezije na arterijama karotidnog ili verterbalnog sliva sa ili bez neurološke simptomatologije. Posebnim ga čini mogućnost efikasnog hirurškog i endovaskularnog tretmana kao mera primarne ili sekundarne prevencije. Ekstrakranijalna karotidna bolest odgovorna za 20% moždanih udara koji se mogu prevenirati operativim tretmanom (karotidnom endarterektomijom ili karotidnim stentom) u asimptomatskoj fazi, pre razvoja neurološkog deficita. Aterosklerotske promene na karotidnim arterijama ubikvitarno su raširene, posebno u starijoj populaciji, skrining, a posebno tretman svih pojedinaca bio bi apsolutno medicinski neopravdan.

### **ASIMPTOMATSKA CEREBROVASKULARNA I KAROTIDNA BOLEST**

Asimptomatske cerebrovaskularne bolesti su lezije ekstra i/ili intrakranijalnih krvnih sudova koje se ne manifestuju kliničkim znacima i simptomima, a neurološki nalaz je uredan. U slučaju ekstrakranijalne karotidne bolesti obično se misli na postojanje aterosklerotskog plaka sa značajnim suženjem arterije i hemodinamskim promenama. Odsustvo neuroloških simptoma ne znači i odsustvo ishemijskih moždanih lezija. „Nemi moždani infarkti“ veći od 3mm registrovani su kod 20-30 % asimptomatskih pacijenata.

Izostanak neuroloških simptoma kod „nemih moždanih infarkata“ objašnjava se položajem u „nemim zonama“ mozga, klinički neprepoznatom akutnom neurološkom simptomatologijom koja je u daljem toku kompenzovana. Ovakve pacijente nazivamo pseudoasimptomatskim. Smatra se da su takvi pacijenti pod povišenim rizikom za IMU.

Asimptomatska karotidna lezija otkriva se sporadično, najčešće duplex ultrasonografijom, u sklopu skrininga rizičnih bolesnika (oboljenja srčanog mišića, hipertenzija, HLP), priprema za velike operacije, dok sistolni šum nad karotidom predstavlja nespecifičan klinički znak i nije indikacija za skrining ako nije udružen sa još nekim faktorom rizika. Studije ACAS i ACST ukazale su da je petogodišnji rizik od ipsilateralnog ishemijskog udara 4,7-11% u slučaju samo medikamentoznog tretmana.

### **SIMPTOMATSKA KAROTIDNA BOLEST**

Manifestuje se reverzibilnim ili ireverzibilnim neurološkim deficitom.

### **TRANZITORNI ISHEMIJSKI NAPAD (Transitory ischemic attack (TIA))**

Je epizoda privremene i fokalne disfunkcije mozga vaskularnog porekla sa brzim razvojem kliničke slike i totalnim povlačenjem neuroloških simptoma unutar 24h. Trajanje TIA najčešće nije duže od 15 minuta, a TIA duža od 1 h češće je kardioembolijskog nego aterosklerotskog porekla. TIA koja traje duže od 2 sata praćenja je znacima moždanog infarkta u oko 13% slučajeva. Pojava više od 4 epizode TIA unutar dve nedelje nazivamo salve TIA, što predstavlja indikaciju za „urgentnu“ operaciju.

TIA je značajan prediktor insulta, unutar 90 dana u 13% slučajeva razvije se moždani udar, a unutar pet godina 30%. Oko 5% svih moždanih udara predhodi TIA.

TIA karotidnog sliva karakteriše se lateralizirajućim neurološkim deficitom: kontralateralnim motornim deficitom, senzitivnim ispadom, hemiparestezijama, hemineglekcijom, konfuznim stanjem, ispadima u vidnom polju tipa hemianopsija ili monookularno slepilo, disfazijom u slučaju zahvatanja dominantne hemisfere.

Karotidna TIA je etiologije mikroembolije sa karotidnog plaka ne mora uvek biti udružena sa hemodinamski signifikantnom stenozom već i sa strukturom plaka. U prilog ovoj teoriji ide i prestanak TIA odmah nakon karotidne okluzije. Hemodinamska etiologija TIA nema uvek potvrdu (nije reč o „moždanim kludikacijama“ kao što je to slučaj sa drugim organima) obzirom da protok krvi na ACM kod takvih pacijenata najčešće nije značajno redukovano zahvaljujući velikoj sposobnosti autoregulacije.

TIA karotidnog sliva je indikacija za duplex ultrasonografski pregled karotidnih arterija, a u slučaju potvrde hemodinamski signifikantne stenozе ili kritične morfologije plaka za dalju dijagnostiku u pravcu hirurškog tretmana. Najveća korist od hirurškog tretmana je unutar prve dve nedelje od TIA, a posle 3 meseca nivo prevencije insulta je isti kao i kod asimptomatskih pacijenata. (20)

### **AMAUROSIS FUGAX**

Je tranzitorno monookularno slepilo izazvano redukcijom krvnog protoka u oftalmičnoj arteriji. Najčešći razlog je ateroskleroza sa embolizacijom arterio-arterijskim trombima sa karotidnog plaka, holesterolom i mašću. Takav nalaz ima isti značaj kao i TIA u smislu predikcije CVI. Može da prati i karotidnu trombozu, disekciju, kardiogenu embolizaciju.

### **REVERZIBILNI ISHEMIJSKI NEUROLOŠKI DEFICIT (Reversible ischemic neurological deficiency (RIND))**

RIND je reverzibilno ishemičko oštećenje mozga kod koga neurološki ispadi traju 24 časa do 7 dana, a zatim se potpuno povlače. Ishemijska moždana lezija javlja se u 35% slučajeva svih RIND mada je češće uzrok lakunarni infarkt perforantnih arterija nego bolest velikih krvnih sudova. U literaturi se mogu naći još i pojmovi: Progresivni neurološki deficit (PRIND), sa produbljenim simptomima i posle 24 h, parcijalni reverzibilni neurološki deficit (PRINS), gde do nepotpune rezolucije dolazi posle dužeg vremenskog perioda i totalni reverzibilni neurološki deficit (TRINS), u kome posle perioda dužeg od 24 h dolazi do potpunog gubitka svih simptoma.

### **ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR, CEREBROVASKULARI INSULT, ŠLOG**

Ishemički moždani udar (IMU) nastaje zbog trajnog (ireverzibilnog) ishemičkog oštećenja, nekroze moždanog tkiva. Karakteriše se neurološkim deficitom koji se javlja naglo, razvija u toku nekoliko minuta do jednog sata, bez poboljšanja ili se poboljšanje očekuje tek nakon tri

nedelje. Neurološki simptomi odgovaraju onima koji su opisani kod TIA karotidnog sliva, ali se razlikuju po težini i trajnosti. Fokalni neurološki deficit može u teškom obliku CVI da prati progresivni gubitak kvantiteta svesti do kome i smrtnog ishoda. (21)

Ishemijski moždani udar karotidne etiologije daje sledeće ishemijske lezije moždanog parenhima i prateći neurološki:

1. distalna arterio-arterijska embolizacija sa karotidnog plaka daje fokalne infarkte u zoni irigacije jedne od moždanih arterija sa kolateralizacijom preko pijalnih i perikaloznih arterija. ACA – senzitivni deficit, motorni deficit DE; ACM – senzomotorna disfazija, hemipareza, hemiparestezija, diskalkulija, dispraksija, konfuzija, hemineglekcija; ACP – ispadi u vidnom polju po tipu kvadrant anopsija, skotoma, mreke.
2. Veliki teritorijalni infarkt u zoni ACM (maligna medija) odgovara akutnoj okluziji i masivnoj embolizaciji srednje moždane arterije. Pradjen je hemiplegijom, konjugovanom devijacijom pogleda u stranu lezije, poremećajem svesti.
3. „Watershed“ infarkte zone hemodinamske etiologije između teritorija irigacije ACA-ACM i ACM-ACP kao i subkortikalno-kortikalno. Udružen je sa stenozom preko 80% i ortostatskom hipotenzijom/niskim srčanim „output“-om. Prednji „watershed“ infarkt karakteriše hemipareza više ruke, afazija, konvulzije, gubitak svesti. Zadnji „watershed“ infarkt – ispadi senzibiliteta, senzorna disfazija, homonimna kvadrant anopsija, hemineglekcija

Lakunarni infarkti su ishemije do 1,5 cm u zoni penetrantnih arterija, nisu tipični infarkti karotidne etiologije.

Moždani udar u razvoju (stroke in evolution, crescendo) je kontravezan termin koji označava progresivno pogoršanje neurološkog nalaza tokom observacije 24-48 sati ako je reč o karotidnom slivu. Iako teoretski predstavlja područje za „urgentan“ tretman, većina ovih pacijenata nepovoljna je za karotidnu endarterektomiju. Kod pogodnih pacijenata može se indikovati sistemska ili kateterska trombolitička terapija karotidne okluzije na hroničnoj leziji.

Kompletni moždani udar označava fokalni neurološki ispad koji je klinički stabilan za period praćenja 48 h ili 3 nedelje u zavisnosti od definicije. Njega prati hronični ishemijski neurološki deficit koji podrazumeva stanje trajnog defica 3-6 nedelja nakon moždanog udara. (22,23,24)

### **HRONIČNA STANJA POVEZANA SA CEREBROVASKULARNOM BOLESTI**

Uznapredovala cerebrovaskularna bolest kod pacijenata uglavnom starije životne dobi izaziva različite tipove vaskularnih demencija sa progresivnim kognitivnim deficitom:

1. multiinfarktna demencija,
2. demencija kod solitarnog infarkta,
3. lakunarna stanja,

4. Binswangerova bolest,
5. mešovite degenerativno vaskularne demencije,
6. normotenzivni hidrocefalus.

Teoretski karotidna okluzivna bolest bi mogla biti uzrok vaskularnih demencija, ali i sam marker generalizovane cerebralne ateroskleroze. (25) Zadebljanje intimomedijalnog kompleksa smatra se jednim od faktora rizika za demenciju kao što su to i hipertenzija, dijabetes, dislipidemija i pušenje. Udruženost karotidne stenozе >70% i kognitivnog poremećaja dokazana je i kod osoba koje nemaju MR vidljive znakove moždane ishemije. (26) Uticaj karotidne endarterektomije na kognitivne funkcije kontraverzan je uzimajući u obzir da je u nekim studijama ustanovljeno poboljšanje kognitivnih funkcija, a u drugima da nije dolazilo do poboljšanja je čak dolazilo do pogoršanja. Karotidna endarterektomija i stent smanjenjem rizika od moždanog udara smanjuju i verovatnoću pojavljivanja multiinfarktne demencije i demencije solitarnog infarkta. Kognitivno pogoršanje se može pripisati hiperperfuzionom sindromu i opštoj anesteziji, manje je izraženo za regionalnu anesteziju. (27,29) Cerebrovaskularna reaktivnost i postoperativno poboljšanje protoka na ACM su pozitivni prediktori poboljšanja kognitivnih funkcija. Zbog složenosti činilaca i na osnovu najnovijih dokaza smatra se da karotidna endarterektomija i stent ne utiču značajno na poboljšanje kognitivnih funkcija. (29)

## **ETIOPATOGENEZA EKSTRAKRANIJALNE KAROTIDNE BOLESTI**

### **ATERSKLEROZA , KONCEPT KRITIČNE STENOZE I NESTABILNOG PLAKA**

Ateroskleroza je najčešći uzročnik ekstrakranijalne karotidne bolesti. Proces ateroskleroze zahvata račvišta velikih arterija zbog turbulentnog toka i transformacije kinetičke energije, što dovodi do „shear stress“-a. Najčešća lokalizacija među cerebralno orijentisanim arterijama je na karotidnoj račvi sa ekstenzijom prema karotidnom bulbusu. Proces započinje subintimalnim gomilanjem lipoproteina, njihovom oksidacijom stvaraju se adhezioni molekuli koji izazivaju migraciju monocita. Monociti fagocituju masti i pretvaraju se u penušave ćelije koje ispuštaju citokine, oksidanse i matrix metaloproteinaze. To izaziva migraciju glatkih mišićnih ćelija iz zida , koje luče međucelularni matrix, kolagena vlakna i transformišu se u fibroците. Na taj način nastaje fibrolipidni plak sa mekanim masnim jezgrom i fibrinskom kapom; u daljem toku dolazi i do distrofijske kalcifikacije plaka. (30,31)

Napredovanje aterosklerotskog procesa dovodi do progresivog suženja lumena – stenozе u predelu karotidne račve. Smanjenje protoka distalno od mesta stenozе nije značajno sve dok se na mestu stenozе održava laminarni protok. No kada se dijametar arterije na mestu stenozе smanji za polovinu, odnosno kada se površina poprečnog preseka smanji ispod 75% ( $r^2pi$ ), tendencija da se isti volumen krvi provede kroz manji poprečni presek dovodi do ubrzanja krvi i turbulentnog toka. Od te kritične tačke dalje napredovanje aterosklerotske bolesti i suženja dovodi do eksponencijalnog pada protoka i doseže vredost 0 za 100% začepljene krvnog suda. Dakle stepen suženja od oko 70% kod koga dolazi do naglog pada

protoka i turbulentnog kretanja krvi naziva se „kritična stenoza“. Nagli pad protoka na mestu kritične stenozе praćen je transferom preostale kinetičke energije ( $mv^2$ ) krvi na zid krvnog suda, te je mesto stenozе mesto koje trpi najveći stres. (32)

Struktura i površina aterosklerotskog plaka, turbulenti tok krvi i energetski transfer („shear stress“) su etiološki faktori koji dovode do pojave cerebrovaskuarne simptomatologije ili ishemijskog moždanog oštećenja putem sledećih mehanizama:

1. Formiranje tromba na neravnoj površini plaka i mestu najveće turbulencije sa arterio-arterijskom embolizacijom.
2. Embolizacija holesterolom i mastima nakon pucanja fibrozne kape plaka.
3. Ruptura plaka sa pojavom tromba usled agregacije trombocita i aktivacije mehanizama koagulacije: spoljašnjeg pod uticajem tkivnih faktora i trombocitnih produkata i unutrašnjeg zbog ekspozicije ogoljenih kolagenih vlakana. Tromboza na mestu rupturе plaka može dovesti do distalne embolizacije ili akutne karotidne okluzije.
4. Okluzija na hroničnoj leziji (ruptura plaka, tromboza ili prelazak subokluzije u okluziju zbog izrazitog usporavanja toka krvi) se širi put distalno do prve aktivne kolaterale oftalmične arterije ili CoW. U slučaju neadekvatne kolateralizacije apozicija tromba može da seže i u ACM.
5. Pucanje plaka sa subintimalnom hemoragijom i disekcijom ACI.
6. Intraplakalna hemoagija na račun vasa vasorum sa naglim porastom stenozе sa ili bez intimalne rupturе.
7. Hemodinamski poremećaj sa redukcijom cerebralne perfuzije posebno u slučaju nerazvijene kolateralizacije na nivou CoW. (33,34)

Istraživanja korelacije između morfologije aterosklerotskog plaka i cerebrovaskularog događaja dovela su do zaključka da postoje određeni morfološki tipovi udruženi sa većim rizikom za moždani udar. Najpreciznije informacije o gradnji plaka daje DUS, a koriste se i nalazi beskontrastne MRA, CTA a redje PET. Ruptura fibrozne kape, veliko masno i nekrotično jezgro, intraplakalna hemoragija su nalazi koji ukazuju na povišen rizik. Za kliničku praksu pogodna je Duplex Ultra Sound (DUS) klasifikacija prema Gray-Wealeu: Tip I: Dominantno eholucentni plak sa tankim ehogenim pokrivačem; najčešće odgovara intraplakalnoj hemoragiji, Tip II: Eholucentne lezije sa manjim regionima uobičajene ehogeničnosti; najčešće egzulceracija, mada može biti intraplakalna hemoragija, Tip III: Lezije sa dominantnom uobičajenom ehogenom reaktivnošću, uz male areale eholucentnosti (manje od 25%); odgovara "stabilnom" plaku, pod uslovom da je luminalna strana očuvala intaktnu intimu, Tip IV: Uniformno ehogena lezija; odgovara homogenom - fibroznom plaku, bez znakova intraplakalne hemoragije niti egzulceracije. Tipovi I i II čine nestabilni plak, a tipovi III i IV stabilni plak. (35,36)

Ostali uzroci karotidne bolesti znatno su redji od ateroskleroze.

## **FIBROMUSKULARNA DISPLAZIJA**

Fibromuskularna displazija (FMD) je obstruktivna, segmentna, nezapaljenjska i neaterosklerozna, arteriopatija nepoznate geneze koja zahvata generalizovano, male i srednje arterije muskularnog tipa. To je retko oboljenje koje pogađa manje od 1% populacije. Češća je u žena mlađih i srednjih godina i u pripadnika bele rase. Obično se dijagnostikuje u četvrtoj ili petoj deceniji. Kao mogući uzročnici navođeni su kongenitalni faktori, virusi, ženski polni hormoni i metaboličke lezije, deficit alfa 1-antitripsina.

FMD je generalizovana vaskulopatija koja pored karotidnih pogađa bubrežne, hepatičnu, lijenalnu, ilijačne, potključne, vertebralne arterije, zadnja i srednja cerebralna arterija. Najčešće je zahvaćeno više arterija istovremeno, dok je retka lokalizacija procesa jedino u karotidnoj arteriji.

Bolest se karakteriše segmentnom proliferacijom fibroznog tkiva i degenerativnim promenama u arterijama koje najčešće pogađaju srednji sloj arterijskog zida. Proliferacija medije hiperplazijom fibromuskularnih elemenata, oštećenje elastične membrane i istanjenja medije dovode do prstenastih suženja koja se smenjuju sa proširenjima lumena - aneurizmama. Ove promene dovode do karakterističnog brojaničastog izgleda arterije.

Histološki se razlikuju 4 tipa fibromuskularne displazije : medijalna hiperplazija, intimalna fibroplazija, medijalna fibroplazija(90%) i premedijalna displazija.

Neurološke manifestacije u osoba sa fibromuskularnom displazijom su česte i javljaju se u 20-50% obolelih. Cerebrovaskularne ishemijske komplikacije nastaju tromboembolijskim mehanizmom, zbog disekcija, kinkinga, aneurizmi i fistula razvijenih na bazi fibromuskularne displazije. Cerebralna ishemija se manifestuje znacima: tranzitornog ishemijskog ataka i infarkta mozga i/ili globalne moždane ishemije, a moguće je da prva neurološka manifestacija bude i subarahnoidalna hemoragija sa teškom glavoboljom i rigidnošću vrata. Renovaskularna hipertenzija može da favorizuje pojavu komplikacija tipa disekcije. (37)

## **VASKULITISI**

Među vaskulitisa karotidne arterije zahvataju Hortonov gigantocelularni vaskulitis i Takayasu vaskulitis. Bolesnici sa kolagenozama i autoimunim oboljenjima imaju veći rizik za nastanak neaterosklerotskih karotidnih stenoza.

## **DISEKCIJA**

Može biti spontana i traumatska. U osnovi spontane disekcije je ateroskleroza, cistična medionekroza, Marfanov sindrom, FMD. Disekcija počinje na karotidnombulbusu a završava se na petroznom delu , retko progredira kroz petrozni kanal. Disekcija se može širiti kroz intimu i adventiciju, a može imati i reentry. Iako je prati slika akutne karotidne okluzije teži neurološki deficit javlja se kod manje od 10% pacijenata. Terapija je konzervativna.

## **RESTENOZA**

Nakon karotidne endarterektomije ili stenta javlja može se javiti restenoza različitog karaktera od primarne lezije. Unutar prvih 6 meseci registruje se rezidualna stenoza, unutar prvih 18 meseci miointimalna hiperplazija, a nakon više godina prava aterosklerotska lezija. „Pokriveni stentovi“ smanjuju rizik od restenoze.

## **ELONGACIJA I KINKING I KOILING**

Iako ima prevalencu od oko 20% u populaciji retko izaziva cerebrovaskularnu ishemiju osim ako je udružen sa značajnim suženjem jednog segmenta i aterosklerozom sa elongacijom.

## **IRADIJACIJA**

Akutno iradijaciono oštećenje zahvata intimu unutar prvih 3 nedelje. Hronično iradijaciono oštećenje karotida kao vaskulitis vasa vasorum, fibroza medije 6 meseci nakon iradijacije.

## **SPOLJAŠNJA KOMPRESIJA**

Izazvana cistama, limfaticima, tumorima vrata a posebno značajno tumorima karotidnog glomusa.

## **STEPENI PREPORUKE I NIVOI ZASNOVANOSTI NA DOKAZIMA**

Na osnovu podataka dobijenih iz multicentričnih randomiziranih kontrolisanih studija donose se zaključci koji se mogu okarakterisati stepenima preporuke i nivoima naučne zasnovanosti na dokazima.

STEPEN I - KORIST >>> RIZIK Procedura/tretman je dokazano koristan i trebao bi se sprovesti bez dalje provere.

STEPEN IIa – KORIST >> RIZIK Za potvrdu potrebna dodatna ispitivanja sa specijalno modifikovanim ciljevima u skladu sa potrebama. Procedura/tretman bi se trebao sprovesti.

STEPEN IIb - KORIST >= RIZIK Potrebna opsežna dodatna ispitivanja kako bi se utvrdila korist od procedure/tretmana. Ispi bi se mogao razmotriti u pojedinim slučajevima, ali ne i bezrezervno primeniti.

STEPEN III – postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna.

NIVO DOKAZA A - Zasnovano na rezultatima različitih i ujednačenih populacionih grupa, randomiziranih kliničkih studija i meta-analiza. Randomizovane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).

NIVO DOKAZA B – Zasnovano na ograničenoj populaciji , pojedinačnim randomiziranim ili nerandomiziranim studijama.

NIVO DOKAZA C – Zasnovano na veoma ograničenoj i nerandomiziranoj populaciji, konsenzusu ili ekspertskom mišljenju, iz kliničke prakse ili pojedinačnih slučajeva .

Stepen preporuke i nivo naučne zasnovanosti dokaza u daljem tekstu preuzeti su iz literature. (38,39,40)

## **DIJAGNOZA EKSTRAKRANIJALNE KAROTIDNE BOLESTI**

Za postavljanje dijagnoze ekstrakranijalne karotidne bolesti potrebno je:

1. Utvrditi stepen karotidne stenozе
2. Utvrditi postojanje neurološke simptomatologije

U odnosu na navedeno razlikujemo sledeće dijagnoze:

- nesignifantna karotidna stenozа
- signifikantna asimptomatska karotidna stenozа
- signifikantna simptomatska karotidna stenozа

### **DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM**

Nakon kliničkog pregleda i postavljanja sumnje na ekstrakranijalnu karotidnu bolest, prva linija dijagnostike je neinvazivni duplex ultrasonografski pregled (DUS) . On je indikovан kod svih simptomatskih pacijenata, kao i kod asimptomatskih pacijenata sa karotidnim šumom, multiplim riziko-faktorima i generalizovanom aterosklerozom (koronarnom i perifernom) . U slučaju da se nadje suženje 20-70% DUS metodom se vrši dalje praćenje tih pacijenata na 6 ili 12 meseci. DUS se izvodi kao inicijalni pregled kod svih simptomatskih pacijenata kod kojih se razvija klinički nalaz TIA, amaurosis fugax ili moždanog udara sa simptomatologijom karotidnog sliva i prva je dijagnostička metoda kod svih pacijenata koji su kandidati za revaskularizaciju. Takodje DUS služi i za praćenje efekta revaskularizacije nakon operacije ili stenta. (41,42)

U slučaju da DUS daje nekonkluzivne nalaze u smislu procene stepena stenozе (izrazita kalcifikacija plaka, atipična morfologija, visoka račva, torturozitet, nakon stenta) potrebno je uraditi MRA ili CTA. (nivo I stepen C) Takodje je potrebno uraditi MRA ili CTA u cilju utvrđivanja proksimalnih ili distalnih aterosklerotskih lezija (luk aorte, supraaortne grane ili intrakranijalni segment ACI, cerebralne arterije). Beskontrastna MRA indikovana je kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, a CTA kod pacijenata sa metalnim telima, pace-makerom, klaustrofobiom. (nivo IIa, stepen C) Kod pacijenata sa nekonkluzivnim DUS nalazom koji imaju kontraindikacije za MRA ili CTA , ili kod kojih je potrebna izrazita preciznost u dijagnostici karotidne bolesti (subkluzija, okluzija sa



rekanalizacijom, moždani udar dominantne hemisfere) može se uraditi selektivna kontrastna angiografija (DSA) uz korišćenje minimalne količine kontrasta i periproceduralni rizik specifičnih komplikacija manje od 1%. Metode MRA, CTA i DSA korisne su za razlikovanje subokluzije i okluzije kod simptomatskih pacijenata. Kombinovanje dijagnostičkih metoda korisno je u dijagnostici karotidne bolesti (Nivo I klasa C) i služi za konstantnu kontrolu kvaliteta i poboljšanje interpretacije DUS nalaza.

Uslučaju da se ne ustanovi ekstrakranijalna cerebrovaskularna bolest, indikovana je ehokardiografija u cilju utvrđivanja eventualnog kardioembolizma.

Prema NASCET kriterijumima svakoj karotidnoj endarterektomiji prethodila je kontrastna angiografija. (43)

### **DUPLEX ULTRASONOGRAFIJA (DUS) KAROTIDNIH ARTERIJA.**

Je neinvazivna ultrazvučna metoda koja se koristi u inicijalnom dijagnostičkom pristupu pacijentima sa karotidnom bolesti. Podrazumeva tri modaliteta: B-MOD kao dvodimenzionalni „real-time“ prikaz karotida u nijansama sive boje; PULSNI TALAS (PW) koji koristi Dopplerov efekat za spektralnu analizu brzina protoka i određivanje brzina toka krvi u toku vremena; COLOR DOPPLER (CW) – prikazivanje brzina toka krvi pomoću plavog i crvenog spektra boja. (44)

DUS omogućava:

1. direktnu vizualizaciju unutrašnjosti karotidnih arterija, određivanje dijametra i površine poprečnog preseka slobodnog lumena na različitim nivoima – određivanje stepena stenozе, procenu izgleda površine (prisustvo ulceracija) i morfologije aterosklerotskog plaka. Za ove preglede koristi se B-mod.
2. indirektnu procenu stepena stenozе na osnovu merenja brzina protoka krvi pomoću PW. Koriste se veličine najviše brzine protok (peak systolic velocity PSV) , brzine protoka na kraju dijastole (end diastolic velocity EDV) na nivou ACC i ACI iz kojih se mogu izvesti vrednosti odnosa PSV između ACI i ACC.
3. Vizualizacija protoka krvi kroz slobodni lumen tehnikom CD . Mogu se dobiti fenomeni: jet-promene kod izrazitih ubrzanja protoka; efekat mozaika i šuma okolnog tkiva kod turbulentnog toka krvi.

Normalan nalaz na arterijama karotidnog sliva: ACI daje niskorezistentni signal obzirom da mozak ima niskorezistentno vaskularno korito. PSV <125mm/s EDV<40mm/s, debljina intimo-medijalnog kompleksa < 1,1 mm. ACE daje visokorezistentni signal, a ACC njihovu kombinaciju.

Kriterijumi za određivanje stepena karotidne stenozе na osnovu vrednosti PW. Na osnovu konsenzus dokumenta preporuka je da se za stepen stenozе >50% koristi PW umesto B-moda čija se preciznost značajno smanjuje za veći stepen stenozе. Za stepen stenozе 50-69% :

sonografski vidljiv plak koji daje PSV 125-230mm/s, EDV 40-100 mm/s i PSV ACI/ACC 2-4. Za stepen stenozе 70%-99% sonografski vidljiv plak, PSV>230 EDV >100 i PSV ACI/ACC>4

Karotidna okluzija. U B-modu vidi se tromb ili plak celom širinom arterije, bez color doppler signala i sa signalom tipa meniskusa na početnom segmentu ACI. Na PW signal visokih amplituda. Karotidna okluzija dovodi do povećanja vrednosti PSV i EDV na kontralateralnoj karotidi što dovodi do precenjivanja stenozе na toj strani. Zato se koriste modifikovni kriterijumi za kontralateralnu okluziju.

Procena površine plaka. Može se opisati kao glatka, neravna i egzulcerisana. Nalaz ehokuscentog sadržaja heterogenog plaka u komunikaciji sa lumenom je suspektan na egzulceraciju (pucanje fibrozne kape). Preciznost procene egzulceracije plaka na karotidnoj račvi opada za stenozе >50% (45)

Procena morfologije plaka. Plak može biti homogen i heterogen. Sadržaj plaka može biti različite ehokuscentnosti te se u odnosu na signal mogu izdvojiti: hipoehogeni sadržaj lipidnih depozita, mekani eho fibromuskularnog tkiva, svetli eho hemoragije u plaku ili zrelog fibroznog tkiva, i svetli eho sa senkom koj odgovara kalcifikatu. Prema Gray-Wealeu postoji podela na četiri tipa plaka na osnovu ultrasonografskog nalaza : Tip I: Dominantno eholucentni plak sa tankim ehogenim pokrivačem; najčešće odgovara intraplakalnoj hemoragiji; Tip II: Eholucentne lezije sa manjim regionima uobičajene ehogeničnosti; odgovara „nestabilnom” plaku, najčešće egzulceracija, mada može biti intraplakalna hemoragija; Tip III: Lezije sa dominantnom uobičajenom ehogenom reaktivnošću, uz male areale eholucentnosti (manje od 25%); odgovara „stabilnom” plaku, pod uslovom da je luminalna strana očuvala intaktnu intimu; Tip IV: Uniformno ehogena lezija; odgovara homogenom -fibroznom plaku, bez znakova intraplakalne hemoragije niti egzulceracije. (35)

Intraplakalna hemoragija. Heterogeni plak sa tipičnim ehosonografskim nalazom.

Značaj procene površine, morfologije plaka i intraplakalne hemoragije sastoji se u izdvajanju pacijenata sa kritičnom morfologijom koji su pod većim rizikom neurološkog deficita te se tretiraju prioritarno čak i sa manjim stepenom stenozе.

Senzitivnost i specifičnost je 85-90% za procenu stenozа >70%. Izvijuganost, visoka račva, gojaznost, ekstenzivne kalcifikacije, stent, subokluzija/okluzija umanjuju preciznost ove metode. DUS se može koristiti kao jedina preoperativna dijagnostička metoda samo u slučaju da se rezultati dobijaju iz jedne vaskulane laboratorije u kojoj je prisutna konstantna kontrola kvaliteta (poredjenje sa angiografskim nalazom), poznati egzaminator, odsustvo proksimalnih i distalnih stenozа, kinkinga i koilinga.

## TRANSKRANIJALNI DOPPLER

Ispitivanje transkranijalnim doplerom (TCD) koristi tehniku PW i CD za ispitivanje protoka krvi na velikim intrakranijalnim arterijama povezanih na bazi lobanje Vilisovim poligonom. Koristi transtemporalni, transorbitalni, transforaminalni i submandibularni prozor, mesta gde postoje prirodna istanjenja i otvori na kostima lobanje. Uz vizuelizaciju krvnih sudova i smerove protoka, dobijaju i vrednosti PSV i EDV, brzina strujanja krvi (BSK) i pulsni indeks (PI) kao izvedene vrednosti. (Slika 9)

arterija	BSK	dubina	smer	prozor
ACM (M1)	62 +-12	65-75	pozitivan	transtemporalni
A1	50+-12	65-75	negativan	transtemporalni
ACI	Varijabilno	65	pozitivan	transtemporalni
a.ophtalmica	20+-10	45-65	pozitivan	transorbitalni
P1	42+-10	65-75	pozitivan	transtemporalni
P2	40+-10	60-70	negativan	transtemporalni
AV	36+-10	60-85	negativan	transforaminalni
AB	39+-10	>85	negativan	transforaminalni

Slika 9. TCD nalaz na arterijama CoW i cerebralnim arterijama

Kod signifikantne ekstrakranijalne karotidne stenoze nalazi se: sniženi BSK na ACM absolutno i u odnosu na kontralateralnu stranu, nizak PI zbog maksimalne dilatacije arterija. Prema kriterijumima Baumgartnera kolateralni protok preko prednjeg kolateralnog segmenta se manifestuje kroz, snižen BSK ili reverzan protok na ipsilateralnoj ACA i povećan na kontralateralnoj ACA sa razlikom >30%, kolateralni protok na AcomA ; kolateralni protok preko zadnjeg segmenta se manifestuje povišenim protokom (više od dve SD ili 20% u odnosu na kontralateralnu stranu) na ipsilateralnoj P1 uz pozitivan smer , protokom kroz ipsilateralnu AcomP negativan protok u a. ophtalmica. (46)

Indikacije za TCD prema američkom udruženju neurologa (American Academy of Neurology AAN): (47)

- Procena signifikantne (>65%) intrakranijalne stenoze/okluzije na ACI , M1 A1 i P1, procena cirkulacije VB sliva. Ishemijski moždani udar izazvan okluzijom intrakranijalnih arterija javlja se u 10% slučajeva. Neinvazivno praćenje M1 i M2 stenoze nakon postavljanja dijagnoze.
- Periproceduralni monitoring mikroembolizacije tokom hirurške ili endovaskuarne procedure; procena intrakranijalnog krvotoka nakon klemovanja karotidne arterije (pad protoka na M1 više od ½ je indikacija za intraluminani šant).
- Procena postojanja kolateralnog protoka na CoW kod signifikantne stenoze-okluzije proksimalnog segmenta ACI.
- Praćenje vazospazma kod subarahnoidne hemoragije i povreda glave
- Procena moždane smrti

Kriterijumi i praktična vrednost TCD u rutinskoj upotrebi nisu još definisani kada je reč o hirurškom ili endovaskularnom tretmanu ekstrakranijalne cerebrovaskularne bolesti. Prema izvesnim publikacijama može se pokazati korisnim u praćenju efekta karotidne endarterektomije ili stenta. Rezultati TCD ispitivanja su izazov za tumačenje i za najiskusnijeg egzaminatora obzirom da je reč o širokom rasponu vrednosti čija velika varijabilnost zavisi od vrste aparata, ugla postavljanja sonde, tenzije.

### **ISPITIVANJE CEREBROVASKULARNE REAKTIVNOSTI**

Ispitivanje se vrši transkranijalnim doplerom najčešće nakon izvršenog standardnog pregleda. Vazodilatacija moždanih krvnih sudova se stimuliše intravenskim davanjem acetazolamida, L-arginina, udisanjem čistog CO<sub>2</sub> u trajanju od 10 sekundi, udisanjem izdahnutog vazduha ili zadržavanjem vazduha u trajanju od 30 sekundi. Merenjem srednjeg protoka u bazalnim uslovima i u maksimalnoj vazodilataciji (na kraju testa) dobija se odnos koji opisuje stepen bazalne vazodilatacije intracerebralnih krvnih sudova, vazomornu reaktivnost na stimulaciju i funkcionalnu rezervu moždanog protoka. Niža vazoreaktivnost se javlja u uslovima kada su cerebralni krvni sudovi maksimalno dilatirani, kao autoregulatorni odgovor na hipoprefuziju, tada je i funkcionalna rezerva moždane cirkulacije niska. To se javlja kod ekstrakranijalne cerebrovaskularne bolesti ali i kod sistemskih promena na krvnim sudovima (dijabetes).

Apnea test i određivanje „Breath hold index“- a (BHI) je jeftina i lako izvodjiva metoda testiranja funkcionalne cerebrovaskularne rezerve . Od pacijenta se tokom kontinuiranog snimanja protoka na ACM levo i desno traži da zadrži vazduh u trajanju od 30 sekundi. Registruje se srednji protok u mirovanju i na kraju apneae. Vrednost BHI dobija se kao procenat porasta protoka nakon zadržavanja vazduha podeljeno sa dužinom trajanja vremena u sekundama za 100 s :  $((BSK_{\text{zadržan vazduh}} - BSK_{\text{u mirovanju}}) / BSK_{\text{u mirovanju}}) / (\text{sek} / 100)$ . Vrednosti manje od 0,69 koreliraju sa povišenim rizikom od cerebrovaskularnog događaja. (48)

### **MAGNETNA REZONANCA (MRI) I KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (CT)**

MRI i CT mogu da utvrde- anatomsku lokalizaciju cerebralne lezije, etiologiju (ishemija ili hemoragija), komplikacije infarkta (edem, hernijacija itd).

### **MAGNETNO REZONANTNA ANGIOGRAFIJA (MRA)**

MRA je metoda neinvazivne ili minimalno invazivne angiografije ekstra i intrakranijalnih krvnih sudova bez kontrasta ili sa kontrastom. Koristi „time of flight“ tehniku – signal kretanja krvi u sudovima za razliku od tkiva koje miruje. Dobija se multiplanarna (3D) slika koja se može posmatrati iz svih uglova. Davanje kontrasta je opšte prihvaćena metoda za povećanje rezolucije i ubrzavanje pregleda. Novi aparati od 3T takodje poboljšavaju rezoluciju. Gandolinijsumski kontrast može izazvati nefrogenu sistemsku fibrozu, ali je nefrotoksičnost manja u odnosu na jodni kontrast. Koristi se za ispitivanje aortnog luka, supraaortnih grana i

intrakranijalne cirkulacije, otporna je na prisustvo kalcifikata, ali je kontraindikovana kod prisustva metalnih tela. Postoji tendencija precenjivanja karotidne stenoze, a još se vode debate koja je tehnika preciznija, sa ili bez kontrasta. Senzitivnost u odnosu na DSA je 97-100% a specifičnost 82-96%. (49,50)

### **KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFSKA ANGIOGRAFIJA (CTA)**

Spiralni CT omogućava multiplanarnu rekonstrukciju iz tankih preseka nakon administracije venskog kontrasta. Slično kao i MRA obezbeđuje angiografske snimke od aortnog luka do Vilsovog poligona. Zahvaljujući brzini pregleda i visokoj spacijanoj rezoluciji umanjuje artefakte izazvane disanjem i pokretom i smanjuje potrebnu količinu kontrasta. Teže procenjuje kalcifikovane lezije. Senzitivnost u odnosu na DSA je 100% a specifičnost 63%. (51)

### **KATETERSKA KONTRASTNA ANGIOGRAFIJA (DSA)**

Predstavlja standard u odnosu na koji se poredi preciznost drugih metoda. Za procenu stepena stenoze koriste se ECST i NASCET kriterijumi. ECST kriterijum procenjuje stenozu u odnosu na projektovanu širinu krvog suda na mestu stenoze, a NASCET u odnosu na maksimalni dijametar distalno od stenoze. Tako stenozе od 50% i 70%, prema NASCET kriterijumu odgovaraju 65% i 80% stenozama prema ECST kriterijumu. NASCET kriterijum je šire prihvaćen jer se može koristiti i u neinvazivnoj i u invazivnoj dijagnostici. U najvećem broju slučajeva DSA metoda nije potrebna u dijagnostici karotidne bolesti, a služi kada ostale metode daju suprotstavljene rezultate. (52)

### **FAKTORI RIZIKA ZA KAROTIDNU BOLEST**

Potkomitet za faktore rizika i moždani udar Saveta američkog udruženja za srce (Subcommittee on Risk Factors and Stroke of the Stroke Council of the American Heart Association) (53,54) podelio je faktore rizika cerebrovaskularne bolesti na:

Dokazane: (TIA, šum nad karotidnom arterijom, hipertenzija, srčane bolesti, pušenje, povišen hematokrit, bolest srpastih ćelija, hematološki faktori, hiperkoagulabilnost krvi)

Nedokazane: (gojaznost, alkoholizam, neaktivnost, hiperurikemija, inflamatorne bolesti, etnička pripadnost, stres itd.),

Oni na koje možemo uticati: (tip ishrane, hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje, hiperholesterolemija, hiperlipemija, oralna kontraceptivna sredstva, socio-ekonomski faktori, pasivan način života, familijarna predispozicija),

Oni na koje ne možemo uticati: (starost, pol, genetski faktori, rasa, raniji moždani udar, klimatski faktori). (55)

## **HIPERTENZIJA**

Hipertenzija povećava rizik od CVI za 30-45% sa svakim porastom sistolnog pritiska od 10mm Hg. Antitenzivna terapija smanjuje rizik od ponovljenog CVI ili CVI nakon TIA za 24% izuzev u akutnoj fazi kada hipotenzija pogoršava ishemiju. (56,57) Prema rezultatima Framingham studije hipertenzija povećava rizik od karotidne ateroskleroze 2 puta na svakih 20mm Hg povećanja sistolnog pritiska (58) . TA preko 160mmHg je najsigurniji nezavisni prediktor ateroskleroze. Od antitenziva najviše je ispitan pozitivan efekat ACE inhibitora (Ramipril) (59) dok je uloga beta-blokatora diskutabilna obzrom da značajno menjaju kompenzatorne mehanizme cerebralne cirkulacije.

Aktuelna preporuka je da je održavanje sistolnog pritiska 140/90 mmHg indikovano kod asiptomatskih pacijenata sa EKCVB (stepen I nivo A) Kod simptomatskih pacijenata, izuzev akutnog perioda, antihipertenzivna terapija verovatno ima koristi, ali je nivo dokaza znatno slabiji (preporuka stepena IIa, nivo C).

## **NIKOTINIZAM**

Pušenje povećava rizik od ishemijskog moždanog udara i karotidne stenozе za 25-50%. Prestanak pušenja smanjuje rizik od IMU u odnosu na one koji nastavljaju da puše. Kod pacijenata s EKCVB preporučuje se prestanak pušenja kroz programe za prestanak pušenja (stepen preporuke I, nivo zasnovanosti B). (60)

## **HIPERLIPOPROTEINEMIJA**

Veza između nivoa holesterola i IMU nije čvrsto dokazana kao što je veza između holesterola i AIM što je pokazala i najveća metastudija objavljena 2007. godine na 900.000 ispitanika. (61) Smatra se da pacijenti sa EKCVB imaju korist od smanjivanja nivoa LDL holesterola: za svakih 10% smanjenja rizik od CVI se smanjuje 15%. U primarnom nivou terapije preporučuju se statini. (62)

Kod pacijenata sa EKCVB indikovana je terapija statinima ako je LDL holesterol seruma preko 100mg/dL (2,6mmol/l) (Stepen I nivo A). U slučaju da je terapija statinima neefikasna u smanjivanju nivoa LDL holesterola do ciljanih vrednosti potrebno je pojačati terapiju statinima, ili uvesti lekove iz grupe jonoizmenjivačkih smola ili niacin (stepen IIa nivo B).

## **DIJABETES**

Kod dijabetičara rizik IMU veći je 2-5 puta. Takođe dijabetes utiče na veći stepen i progresiju stenozе, veću debljinu intimomedijalnog kompleksa. Kontrola glikemije i nivoa HbA1C nije se pokazala efikasnom u prevenciji CVI kod DM tip II. (63) Ipak smatra se da kod dijabetičara hipertenzija i HLP znatno uvećavaju rizik CVI i karotidne stenozе u odnosu na nedijabetičare. (64) Kod dijabetičara je indikovana kontrola ishrane, fizičke aktivnosti i adekvatna hipoglikemijska terapija sa ciljem smanjivanja HbA1C ispod 7% (Klasa IIb nivo A).

## **GOJAZNOST I METABOLIJSKI SINDROM**

Metabolijski sindrom čini poremećaj metabolizma glukoze, dislipidemija, hipertenzija, albuminurija, povišen BMI uz centralni tip gojaznosti (waist-hip ratio). Postoji snažna veza između metabolijskog sindroma i cerebrovaskularne bolesti, te se kontrola navedenih parametara uz redukciju telesne težine smatra merom primerne prevencije. (65)

### **FIZIČKA NEAKTIVNOST**

Iako se smatra rizikom ateroskleroze veza sa cerebrovaskularnom bolesti nije adekvatno dokumentovana. Ipak preporučuje se umerena fizička aktivnost u cilju smanjenja rizika od CVI.

### **HIPERHOMOCISTEINEMIJA**

Homocistein je marker rizika za EKCVB, povišene vrednosti preko 3 mmol/l povećavaju rizik do 2 puta. Suplementacija sa folnom kiselinom ne postiže značajan efekat u prevenciji CVI.

### **GENERALIZOVANA ATEROSKLEROZA**

Simptomatska koronarna i cerebrovaskularna bolest udružene su u oko 25-37%, a kod pacijenata nakon CVI nalaz ishemije miokarda postoji kod preko 50%. Udruženost ekstrakranijalne karotidne bolesti sa PAOB nije podjednako konstantna kao što je to slučaj sa koronarnom bolesti, prema istraživanjima iznosi od 20-37%. (66)

### **SRČANA OBOLJENJA**

Na kardiovaskularna i cerebrovaskularna oboljenja deluju isti faktori, tako da možemo govoriti o kardio-cerebralnoj osovini. Niski srčani output i hipertrofija miokarda povećavaju rizik od CVI kod pacijenata sa EKCVB. Nalaz hipertrofije leve komore srca na elektrokardiogramu, kao znaka kardiomiopatije, po Framingamskoj studiji je jedan od faktora sa najvećim relativnim rizikom za pojavu cerebralnog ishemičkog insulta (2,3%). (67)

### **HIPERKOAGUABILNA STANJA**

Urođena ili stečena hiperagregabilnost trombocita je moguć, ali nedovoljno razjašnjen faktor rizika za cerebrovaskularni insult. Slično se može reći za: povišen nivo fibrinogena, fibrina i njegovih frakcija, antifosfolipidna antitela (Lups eritematodes), protein C, deficit slobodnog proteina S, deficit antitrombina III, protrombinske fragmente.

Od faktora rizika razmatranih u literaturi izdvajamo još: pol, dob, rasu, karotidni šum, faktori nasleđa, srpasta anemija, konzumiranje alkohola i narkotika.

### **KAROTIDNI ŠUM**

Prisutan je kod 50-70 % pacijenata sa stenozom preko 70%. Kod pacijenata bez karotidnog šuma stenoza preko 70% javlja se 1,2%.

## **MEDIKAMENTOZNI TRETMAN**

Medikamentozni tretman ekstrakranijalne karotidne bolesti koristi se:

Ako revaskularizacija hirurškim metodama nije potrebna ili nije moguća pacijenta treba lečiti konzervativnim metodama (kontrola faktora rizika i medikamentozno lečenje). Zadatak medikamentoznog tretmana može biti primarna prevencija CVI kod pacijenata koji imaju karotidnu bolest i sekundarna prevencija kod pacijenata koji su već imali CVI ili TIA.

Kao dodatak hirurškom ili endovaskularnom tretmanu od momenta postavljanja dijagnoze/pojave neurološke simptomatologije i tokom praćenja nakon revaskularizacije mozga.

Zadatak medikamentoznog tretmana može biti primarna prevencija CVI kod pacijenata koji imaju karotidnu bolest i sekundarna prevencija kod pacijenata koji su već imali CVI ili TIA. Novi potentni lekovi menjaju kriterijume u proceni pacijenata za operativni ili medikamentozni tretman.

## **KONTROLA FAKTORIA RIZIKA**

hipertenzije, dijabetesa, hiperlipoproteinemije, metabolijskog sindroma na način kako je to opisano u poglavlju o faktorima rizika

## **ANTIAGREGACIONA TERAPIJA**

Podrazumeva primenu aspirina 75-325mg, klopidogrela 75mg, dipiridamola 200mg, tiklodipina 2x250m zasebno ili njihovu kombinaciju. Ovi lekovi redukuju cerebrovaskularni i koronarni rizik kod pacijenata sa ekstrakranijalnom cerebrovaskularnom bolesti.

Aspirin je inhibitor ciklooksigenaznog puta i agregabilnosti trombocita. To je najbolje ispitan lek u kontrolisanim kliničkim studijama. Dokazano je da upotreba aspirina smanjuje učestalost moždanog udara kod simptomatskih pacijenata. Meta-analizom Anti-thrombotic Trialis Collaboration izvršen je kritički pregled rezultata 21 slepo kontrolisane prospektivne kliničke studije (više od 22 hiljade pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili TIA). Zabeležena je redukcija relativnog rizika od vaskularne smrti, infarkta miokarda i moždanog udara od 22%. Primena aspirina kod simptomatske karotidne stenozе preporučena za stepenom I nivo A. (68)

Kod asimptomatskih pacijenata sa EKCVB studije (ACAS i Veterans Affairs Cooperative Study Group) nisu uspele da dokažu toliku korist od aspirina niti superiornost nekog drugog antiagregacionog leka.

Klopidogrel u dozi 75mg je inhibitor ADP indukovane agregacije trombocita. Preporučuje se kod pacijenata kod kojih je aspirin kontraindikovan (ulkusna bolest, preosetljivost, rezistencija). Studije nisu pokazale veću efikasnost klopidogrela nad aspirinom u smislu



prevencije cerebrovaskularnih incidenata, ali je efikasniji u prevenciji kardiovaskularnog incidenta i kod pacijenata sa udruženom koronarnom i perifernom okluzivnom bolesti Metabolizam klopidogrela preko citohroma P450 može da dovede do neefikasnosti leka. Dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i klopidogrelom i aspirinom i dipiridamolom se pokazala efikasnijom u odnosu na terapiju sa samo jednim antiagregacionim lekom kod simptomatskih pacijenata (Prednost ima kombinacija aspirina i spirooptpuštajućeg dipiridamola) Dvojna antiagregaciona terapija se preporučuje i kao „best medical treatment“ kod pacijenata kod kojih je operativni ili endovaskularni tretman kontraindikovani. (69) Prema MATCH studiji dvojna terapija se ne preporučuje unutar prvih tri meseca od cerebrovaskularnog incidenta. Nivo I klasa B

Prema EXPRESS studiji dokazano je smanjenje učestalosti moždanog udara za period od 90 dana od pojave prvih simptoma sa 10,2% na 2,1%, agresivnom antitrombotičnom, antihipertenzivnom i statinskom terapijom, ako je ona započeta već u prvih 24 časa od početka pojave simptoma moždane ishemije. (70)

Ne savetuje se perioperativni prekid antiagregacione terapije kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj endarterektomiji. Dvojna antiagregaciona terapija i terapija statinima perioperativno i postoperativno smanjuje rizik od cerebrovaskularnog i kardiovaskularnog incidenta.

## **ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA**

Pacijenti sa EKCVB i neurološkom simptomatologijom nemaju korist od antikoagulantne terapije nefrakcioniranim ili niskomolekulnim heparinom. Antiagregaciona terapija ima prednost u odnosu na oralnu antikoagulantnu terapiju. OAK je indikovana u prevenciji tromboembolijskih ishemijskih događaja kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom ili nakon valvularne hirurgije.

## **STATINI**

Pored hipolipemijskog efekta inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini) imaju i antiinflamatorno dejstvo, stabilizuju ćelijsku membranu makrofaga, stimulišu sintezu NO, inhibiraju agregaciju trombocita, smanjuju mišićnu proliferaciju i aktivnost metaloproteinaza, usporavaju taloženje masti i širenje IMT. Kako je već napomenuto terapija statinima je od značaja za kontrolu hiperlipoproteinemije kao faktora rizika kod pacijenata čiji je LDL holesterol preko 100 mg/dl. Studije su pokazale da je terapija statinima efikasna i kod pacijenata sa EKCVB i sa nižim vrednostima LDL holesterola u smislu prevencije cerebrovaskularnog i kardiovaskularnog incidenta. (71) Dokazana je potreba za ranim uvođenjem terapije statinima ali je veća korist u smislu prevencije kardiovaskularnih nego cerebrovaskularnih događaja. (72) Statine treba uvesti što ranije (najmanje 45 dana pre) kod pacijenata koji se podvrgavaju karotidnoj hirurgiji. U slučaju neefikasnosti u snižavanju nivoa holesterola uz statine se mogu primeniti i drugi hipolipemici: fibrati, anjonske smole, niacin.

## **HIRURŠKI TRETMAN EKSTRAKRANIJALNE KAROTIDNE BOLESTI**

Hirurški tretman ekstrakranijalne karotidne bolesti podrazumeva karotidnu endarterektomiju (CEA) – operativno uklanjanje aterosklerotskog plaka na mestu stenozе uz rekonstrukciju krvnog suda.

### **INDIKACIJE**

Hirurški tretman karotidne bolesti indikovаn je kod simptomatskih pacijenata sa karotidnom stenozom > 70% prema nalazima neinvazivne angiografije i > 50% prema nalazu invazivne angiografije. Neurološka simptomatologija karotidne bolesti podrazumeva TIA, amaurosis fugax i ne-onesposobljavajući moždani udar unazad 6 meseci (stepen I, nivo A).

Hirurški tretman karotidne bolesti indikovаn je kod asimptomatskih pacijenata sa stenozom preko 70% i niskim operativnim rizikom (moždani udar, AIM ili smrtni ishod < 3%) (stepen IIa, nivo A).

Kod pacijenata prihvatljivog operativnog rizika najveća korist od operativnog tretmana je unutar prve dve nedelje od pojave simptoma. Tada govorimo o ranoj ili urgentnoj endarterektomiji (Stepen IIa, nivo B).

Hirurški tretman nije indikovаn kod kompletne inverterirane karotidne okluzije, stenozе manje od 50% i pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom koji su doživeli težak onseposobljavajući moždani udar.

### **ZNAČAJ HIRURŠKOG TRETMANA KOD SIMPTOMATSKE KAROTIDNE STENOZE**

Tri velike randomizirane prospektivne studije (NASCET, ECST, VACS) izvedene su devedesetih godina sa ciljem da se utvrdi značaj CEA kod simptomatske karotidne bolesti. Iako su se razlikovale po kriterijumima procene stepena karotidne stenozе, strukturi kontrolne grupe, definiciji negativnog ishoda, rezultati su govorili ubedljivo u prilog hirurškog tretmana u odnosu na medikamentozni. Rezultati ovih studija i danas su polazište u odnosu na koje su se sagledavaju pojedinačni rezultati i druge kasnije sprovedene multicentrične studije.

NASCET studija je pokazala da je kod simptomatske karotidne stenozе 70-99% dvogodišnji rizik za moždani udar kod neoperisanih pacijenata iznosio 26%, dok je kumulativni operativni rizik (mortalitet i moždani udar) i dvogodišnji rizik od moždanog udara kod pacijenata sa CEA iznosio 9%. Studija je prekinuta nakon 18 meseci zbog evidentne ubedljive koristi od CEA kod takvih pacijenata. Za simptomatsku karotidnu stenozu 50-69% petogodišnji rizik kod neoperisanih pacijenata iznosio je 22%, a kod operisanih 15% što se pokazalo kao značajno ali tek za duži vremenski period praćenja. (73,74)

ECST studija sličnog dizajna razlikovala se u kriterijumima za određivanje stepena karotidne stenozе na način kako je to objašnjeno u poglavlju o dijagnostici karotidne bolesti. Rezultati

su pokazali da postoji korist od hirurškog tretmana simptomatske karotidne stenoze 70-99% ali ne i korist za grupe sa stenozom 30-49% i 50-69%. (75,76)

VACS studija je kao „end-point“ imala negativni ishod (moždani udar, smrt i TIA). Unutar godinu dana procenat negativnog ishoda kod operisanih pacijenata bio je značajno manji u odnosu na neoperisane (7,7% prema 19,4%) zbog čega je studija i prekinuta nakon godinu dana. Samo je kod pacijenata sa gotovo-okluzijom („near occlusion“) medikamentozni tretman davao podjednake ili čak bolje rezultate u odnosu na operativni. (77)

### **ZNAČAJ KAROTIDNE ENDARTEREKTOMIJE KOD ASIMPTOMATSKIH PACIJENATA**

Za razliku od simptomatske karotidne stenoze kod koje je prednost od operativnog tretmana očigledna, kod asimptomatske karotidne stenoze prednost operativnog tretmana je uočljiva tek nakon dužeg perioda praćenja – pet godina. To je potvrđeno i sledećim randomiziranim multicentričnim prospektivnim studijama:

VACS studija za asimptomatske pacijente sa stenozom >70% pokazala je da je za petogodišnji period praćenja rizik od moždanog udara, TIA ili perioperativne smrti iznosio 10% za operisane i 20% za neoperisane pacijente. Obe grupe su tretirane medikamentozno i uz redukciju faktora rizika.

ACAS studija je za period petogodišnjeg praćenja asimptomatskih pacijenata sa stenozom >60% prema NASCET kriterijumima pokazala da je učestalost negativnog ishoda (moždani udar ili perioperativni moždani šlog/smrt) kod pacijenata nakon CEA iznosila 5,1%, a kod pacijenata tretiranih medikamentozno uz redukciju faktora rizika 11%. (78)

ACST studija sličnog dizajna pokazala je 6,4% petogodišnji rizik od negativnog ishoda (moždani udar ili perioperativni šlog/smrt) kod pacijenata sa CEA i 11,7% kod pacijenata tretiranih samo medikamentozno.

Iz navedenih studija može se izvesti zaključak da je korist od operativnog tretmana asimptomatske karotidne stenoze 70-99% oko 5% na petogodišnjem nivou odnosno da je potrebno operisati 100 pacijenata sa signifikantnom asimptomatskom karotidnom stenozom da bi se prevenirao jedan moždani udar godišnje (20 pacijenata za jedan moždani udar u pet godina) pri riziku od operativnih komplikacija ispod 3%. CEA treba ponuditi asimptomatskim pacijentima vrlo niskog operativnog rizika kao i pacijentima u sklopu priprema za veliku hirurgiju (koronarnu, hirurgiju aorte i sl), pacijentima sa kontralateralnom karotidnom okluzijom i nemim moždanim infarktima ipsilateralnog karotidnog sliva. Prema ACST studiji osobe ženskog pola i oktagenerijanci nemaju korist od operativnog tretmana asimptomatske karotidne stenoze.

### **IZBOR ANESTEZIJE**

CEA se može izvesti u opštoj ili regionalnoj anesteziji (cervikalni blok). Najveća randomizirana studija GALA (General Anesthesia vs Local Anesthesia) nije pokazala razliku u učestalosti

neželjeog događaja (30-dnevni moždani udar, infarkt miokarda ili smrt) u odnosu na vrstu anestezije, čak ni za podgrupe visoko rizičnih pacijenata. (79)

Prednost opšte anestezije leži u mirnijim uslovima koji se obezbeđuju hirurгу (pacijent ne guta, ne pomera se i sl) i odsustvu delovanja emocija na vegetativni sistem pacijenta. Prednost lokalne anestezije je mogućnost selektivnog postavljanja protektivnog šanta (za opštu anesteziju takođe postoji monitoring), manjem narušavanju cerebrovaskularne autoregulacije, teoretski manjem riziku od kardiovaskularnih komplikacija, što ipak nije potvrđeno kroz studije.

## **ŠANT**

Oko 10% pacijenata tokom CEA negativno reaguje na klemu u smislu signifikantog pada perfuzije ipsilateralne moždane hemisfere. Cerebralna protekcija podrazumeva postavljanje intraluminalnog šanta i obezbeđivanje kontinuirane moždane perfuzije tokom operacije nakon klemovanja krvnog suda. Operacija se može izvoditi bez šanta, uz rutinsku i selektivno postavljnje šanta. Postavljanje intraluminalnog šanta nosi rizik od povrede intime, podizanja tromba ili intimalnog flapa. Zbog toga postoji tendencija za selektivno postavljanje šanta. Odluka za selektivno postavljanje šanta može biti preoperativna ili intraoperativna na osnovu monitoringa. Predlog je da se intraoperativni šant unapred primeni kod pacijenata sa kontralateralnom okluzijom, lezijom VB arterija, nekompletnim CoW, očekivao teškom operacijom uz produženo klemovanje. Regionalna anestezija omogućava kontinuiranu neurološku evaluaciju pacijenta i intraoperativnu odluku o primeni selektivne protekcije. U opštoj anesteziji može se koristiti EEG monitoring, merenje cerebralnog protoka, rezidualnog i povratog karotidnog pritiska. (80)

Dve studije poredile su učestalost neželjenih perioerativnih događaja (moždani udar i smrt) kod rutinskog postavljanja šanta, selektivnog šanta i operacije bez šanta. Ni jedna studija nije pokazala značajnu razliku između navedenih grupa niti prednost određenog monitoringa ili kriterijuma u proceni potrebe za intraluminalnim šantom. (81,82)

## **IZBOR OPERATIVNE TEHNIKE**

U operativnom tretmanu ekstrakranijalne karotidne bolesti ravnopravno se koriste tehnike karotidne endarterektomije sa ili bez patch-a i everzione karotidne endarterektomije. (83)

Kod obe operacije koristi se tipičan hirurški pristup. Pacijent je položen na leđjima, glava mu je zabačena unazad i okrenuta suprotno od strane koja se opriše. Rez se čini duž prednje ivice MSCM (prednji pristup), a mnogo redje duž zadne ivice (zadnji pristup). Presecaju se koža i platizma, uz poštudu n. auricularis magnusa i ligaturu VJE. Karotidnoj račvi se pristupa od proksimalnog segmenta (ACC) presecanjem vaginae caroticae i ligaturom v. facialis i v. retromandibularis – grana VJI koja se retrahuje put spolja. Obrati se pažnja na n. vagus dok se ramus descendens n. hypoglossi i duboka cervikalna ansa mogu preseći. Prvo se zauzdava ACE, Heringov živac ligira i preseče uz moguću infiltraciju lok.anestetikom. ACI se prepariše

pažljivo i bez manipulacije („telo se prepariše od karotide, a ne karotida od tela“). Zauzdavanje se izvodi na najdistalnijem delu koji je slobodan od plaka.

Klasična karotidna endarterektomija (TEA). Nakon totalne heparinizacije kleme se postavljaju prvo na ACI a zatim an ACC i ACE, arteriorotmija se izvodi duž ACI-ACC linije a nakon obilatog ispiranja može se postaviti i intraluminalni shunt. Endarterektomija se izvodi u sloju laminae elascicae externaе razdvajajući mišićna i elastična vlakna slojeva, uz detaljnu reviziju površine i uklanjanje svih ostataka plaka i mišićnih vlakana. Endarterektomija treba da seže na sve tri arterije karotidne račve u dužini koja je potrebna da se stigne do relativno zdravog dela. Distalni kraj enarterektomije može se fiksirati pojedinačnim šavovima. Zatvaranje arteriotomije može se izvesti direktno ili pomoću sintetskog grafta (Dacron ili PTFE). (84,85) Autovenski ili autoarterijski patch se ne preporučuju zbog sklonosti ka degeneraciji i dilataciji. Patch plastika se standardno preporučuje kod malih karotida (<5mm, žene), reoperativnih karotida zbog restenoze i kod nepotpuno izvedene endarterektomije radi izbegavanja restenoze. (86)

Everziona endarterektomija (EEA). Pristup i ekspozicija su isti ali je razlika u transverzalnom presecanju ACI pri korenu račve (Reithel tehnika), a zatim izvrtanje (everzija) ACI uz dobijanje plaka u sloju laminae elasticae externaе uz oprezno završavanje everzije u distalnoj ACI. Na sličan način učini se everzija ACE i ACC, a ACI suturura direktno i bez stranog materijala. Prosečno vreme kleme je varijabilno (8-30 minuta), a moguće je i plasiranje intraluminalng šanta. Prednost EEA je manji rizik restenoze, mogućnost izvodjenja na manjim arterijama, korekcija ACI elongacije, kinkinga i koilinga. (87)

Iako klasična tenika sa patch-em i everziona tehnika imaju prednosti i nedostataka ni jedna klinička studija nije pokazala prednost određene tehnike u smislu ranih i kasnih rezultata. Kod tehnike sa direktnom suturom postoji veći rizik restenoze.

## **KOMPLIKACIJE OPERATIVNOG TRETMANA I RIZIČNI PACIJENTI**

Perioerativni rizik od karotidne endarterektomije (moždani udar, infarkt miokarda ili smrtni ishod) iznosi prema ranijim studijama 3-5% (5% NASCET) za simptomatske i ispod 3 % (2,3% ACAS) za asimptomatske pacijente. Pojedine studije novijeg datuma prikazuju da je rizik od peroperativnog moždanog udara još niži, kod asimptomatskih pacijenata 1,4%, a kod simptomatskih 3,1% što govori u prilog poboljšanja dijagnostike, medikacije, tehnike i procene pacijenata. Postojanje neurološkog deficita je najbolje dokazan faktor operativnog rizika, ali je prihvatljiv uzimajući u obzir korist koju simptomatski pacijenti imaju od operacije.

Pacijenti stariji od 80 godina i osobe ženskog pola imaju povišen operativni rizik .

Povišen rizik od perioerpativnog moždanog udara ili smrtnog ishoda postoji kod operativnog tretmana restenoze (10-15%), kontralateralne okluzije (14%), urgentne karotidne endarterektomije (17%). (88)

Osobe povišenog opšteg operativnog rizika (NYHA III,IV, HOBP) imaju 7,4% rizik od moždanog udara i smrti unutar 30 dana od operacije.

Visoka karotidna račva i visoka ili niska aterosklerotska lezija, „hostile neck“ u smislu predhodnog zračenja ili operacija češće su udružene sa povredom kranijalnih živaca.

Komplikacije karotidne endarterektomije mogu se podeliti na: rane (30 dana) i kasne, specifične (vezane za proceduru i organ) i nespecifične, major i minor.

Perioperativni moždani udar je major specifična komplikacija koja se javlja u 3% simptomatskih i 1,4 % asimptomatskih pacijenata.

Intracerebralno krvarenje javlja se kod 1% operisanih.

Povreda kranijalnih živaca (promuklost, slabost n. hypoglossusa, Hornerov sindrom, hipoestezija uha, mandibule i vrata) javlja se kod 7% pacijenata, kod 3% regredira do otpusta, a kod još 3% u kasnijem periodu. 1% pacijenata ima tešku provredu kranijalnih živaca. (89)

Rizik akutnog infarkta miokarda perioperativno iznosi 1%.

Hemodinamska nestabilnost javlja se kod 8% pacijenata perioperativno, može biti u vidu hipotenzije i hipertenzije. Hipotenzija je izazvana prenadraživanjem n.vagusa. Hipertenzija ako je refrakтерна na terapiju, traje duže od 24h i praćena je glavoboljom, povraćanjem, neurološkim deficitom podrazumeva reperfuzioni sindrom. Reperfuzioni sindrom sa neurološkim deficitom javlja se u 2-3% operisanih. (90,91)

Od kasnih komplikacija najznačajnija je restenoza koja se javlja kod 8-19% pacijenata (u zavisnosti od studije), a simptomatska je kod 0,6-3,6 %. Rezidualna stenoza dijagnostikuje se unutar prvih mesec dana, miointimalna hiperplazija i fibroplazija nakon 6-18 meseci, a prava ateroskleroza na mestu operacije nakon dve i više godina. Praćenje sa DUS se preporučuje nakon 1, 6, 12 meseci, nakon toga godišnje. (92,93)

Infekcije i pseudoaneurizme su retke komplikacije u karotidnoj hirurgiji.

## **ENDOVASKULARNI TRETMAN EKSTRAKRANIJALNE KAROTIDNE BOLESTI**

Razvoj endovaskularnih procedura u poslednje dve decenije doneo je mogućnost da se pacijentima sa ekstrakranijalnom karotidnom stenozom ponudi alternativa u smislu stenta (Carotid Artery Stenting – CAS). Podaci iz registara (CASS-PMS, SAPPHIRE, CAPTURE), meta-analize i muticentrične kliničke studije (ArCHER, CaRESS, CAVATAS, SPACE, EVA-3S, ICSS, CREST) koje su poredile CAS i CEA u smislu ranih rezultata (IVC, AIM, smrt) i kasnih rezultata (ipsilateralni IVC) pokazale su da se obe procedure mogu izvesti podjednako bezbedno bez značajnijih razlika u smislu navedenih ciljnih kriterijuma. Prema CREST studiju koja je randomizirala asimptomatske i simptomatske pacijente koji su bili pogodni za CEA i CAS

tehnička uspešnost CAS iznosila 95%-98%. Rane značajne komplikacije (CVI, AIM, smrtni ishod) javljale su se kod 7,2% pacijenata tretiranih endovaskularno i 6,8% pacijenata tretiranih hirurški. Kod CAS grupe bio je veći procenat ranih CVI (4,1% prema 2,3%), ali manji procenat ranih AIM (1,1% prema 2,3%). Kasni rezultati četvorogodišnjeg praćenja kazali su da nema razlike u učestalosti pojavljivanja ipsilateralnog CVI, uz nešto češći procenat restenoza nakon CAS (10% od čega 2% simptomatskih prema 5%). (94-98)

Najčešće komplikacije karotidnog senta pored periproceduralnog CVI (5%-5,5 od čega 1%-2,3% teških) i AIM (<1%) čine još :

Povreda pristupne arterije 1-2%, disekcija i tromboza ACI 1-2%, hemodinamska nestabilnost usled barorefleksa 5-10% (sam barorefleks kod 33%), vazospazam 10-15%, intrakranijalna hemoragija 1%, disfunkcija uredjaja za postavljanje stenta 1%, povrede kranijalnih živaca znatno redje nego kod CEA.

Karotidni stent treba postavljati u kombinaciji sa dvojnog antiagregacionom terapijom koja počinje nedelju dana pre procedure i da traje najmanje 3 meseca nakon procedure. Punkcija se izvodi kroz femoralnu arteriju mada je moguća i direktna punkcija karotidne arterije. Pre postavljanja stenta potrebno je koristiti uredjaje za protekciju distalne embolizacije (proximalna i distalna okluzija, filteri). Moguća je predilatacija pre postavljanja stenta, koristi se „self-expandable stent“ (SES) nakon čijeg postavljanja se vrši post-dilatacija. Procedura se izvodi u totalnoj heparinizaciji. Za zatvaranje pristupne arterije koriste se posebni hemostatski uredjaji. Uz dvojni antiagregacionu terapiju korišćenje statina znatno smanjuje rizik od koronarnih komplikacija. Praćenje nakon CAS je na 1 i 6 meseci i godišnje.

CAS treba ponuditi simptomatskim pacijentima sa karotidnom stenozom preko 70% koji su rizični za CEA i mlađi su od 70 godina u centrima gde je periproceduralni rizik (IVC i smrtni ishod) ispod 6% (stepen I nivo A). CAS je moguće ponuditi i asimptomatskim pacijentima istih karakteristika, ali sa još nižim proceduralnim rizikom (u centrima sa velikim brojem procedura i dokumentovano malom stopom periproceduralnog moždanog udara i smrti ili u sklopu kontrolisanih kliničkih studija) i još manjom efektivnošću u odnosu na simptomatske pacijente (stepen IIa-b, Nivo B).

CAS nije komparativna nego komplementarna metoda u odnosu na CEA koja se preporučuje kod rizičnih pacijenata za operativni tretman:

- Kardiorespiratorni rizik: NYHA III i IV, HOBP, plućna hipertenzija;
- Nepovoljna anatomija vrata i nivo lezije : visoka račva, visoka stenotična lezija (FMD);
- „Hostile neck“ , stanje nakon predhodne hirurgije (traheotomija, tiroidektomija, duboka disekcija vrata , operacije hipofarinksa) ili zračenje;
- Restenoze simptomatske i asimptomatske sa istim kriterijumima kao i za operativni tretman

- Kontralateralna pareza glasnice, stanje nakon kontralateralne karotidne hirurgije sa povredom kranijalnih nerava
- Lezije tipa kinkinga i coilinga, ekstenzivne lezije, nestabilan (heterogen) i izrazito kalcifikovan ili ekscentričan plak NISU pogodni za karotidni stent.

## **OBRAZLOŽENJE RADA**

Karotidna endarterektomija (CEA) predstavlja osnovnu metodu lečenja ekstrakranijalne karotidne bolesti. Korist od hirurškog tretmana kod pacijenata sa signifikantnom stenozom ekstrakranijalnog segmenta unutrašnje karotidne arterije (>70%) nedvosmisleno je dokazana sa visokim stepenom preporuke i naučne zasnovanosti na podacima multicentričnih randomiziranih kliničkih studija. Međutim, dok je kod simptomatskih pacijenata korist od hirurškog tretmana jasna, kod asimptomatskih pacijenata potreban je duži vremenski period da bi korist signifikantno preovladala u pravcu operativnog tretmana. Uzimajući u obzir najbolje rezultate operativnog tretmana asimptomatske karotidne stenozе, što podrazumeva oko 1% perioerpativnog CVI i još 1% perioeprativne smrtnosti, na petogodišnjem nivou kumulativni rizik kod operisanih iznosi 5% a neoperisanih 10%. Dakle potrebno je operisati čak 100 asimptomatskih pacijenata sa signifikantnom (>70%) karotidnom stenozom da bi se prevenirao jedan moždani udar godišnje. To je račun koji jedva da opravdava samu metodu.

Dok je CEA kod simptomatskih pacijenata mera sekundarne prevencije moždanog udara, a delom se tretiraju pacijeni koji već imaju odredjeni stepen ireverzibilnog neurološkog deficita, kod asimptomatskih pacijenata ona se može shvatiti kao primarna prevencija kod pacijenata čiji je neurološki status nenarušen. Nameće se potreba da se iz grupe asimptomatskih pacijenata izdvoje oni koji su pod najvećim rizikom za moždani udar i koji bi od operativnog tretmana imali najviše koristi.

Tako je, na primer, utvrđeno da postojanje nemih moždanih infarkta >1 cm i nestabilnog, heterogenog, ehokuscentnog ili egzulcerisanog plaka povećava rizik od moždanog udara kod asimptomatskih pacijenata. Neusaglašeni dijagnostički protokoli i kriterijumi dovode da još uvek ne postoje zvaničene preporuke u vezi sa tretmanom pacijenata kod kojih postoje navedeni faktori rizika.

Poznajući detaljnu anatomiju i fiziologiju cerebralne cirkulacije, patofiziologiju karotidne bolesti i kolateralne puteve u slučaju poremećaja cirkulacije, nameće se potreba za ispitivanjem značaja Vilisovog poligona i varijabilnosti njegove morfologije u asimptomatskoj i simptomatskoj karotidnoj bolesti. Prekid u celovitosti CoW smanjuje mogućnost stvaranja kolateralnog puta u slučaju postojanja ekstrakranijalne karotidne stenozе. Cerebralne arterije na strani karotidne stenozе usled pada protoka maksimalno dilatiraju kako bi održale perfuziju mozga, čime se smanjuje funkcionalna rezerva moždane cirkulacije. Time se



povećava rizik moždanog udara i ne samo usled hemodinamskog mehanizma već i zbog lakšeg nastajanja okluzije na hroničnoj leziji i tromboze sa embolizacijom. (99)

Morfološke studije na obdukcionom materijalu i „in vivo“ pomoću imaging metoda (MRA) ukazale su na razlike u učestalosti pojavljivanja pojedinih tipova CoW sa nekomletnom kolateralizacijom u opštoj populaciji i kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti, takođe i udruženost sa tipovima ishemijskih lezija moždanog parenhima („watershed“ infarktirn zonama). Dokazano je da se kod pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti ishemijske lezije značajno češće javljaju u slučaju prekida kontinuiteta prednjeg ili ipsilateralnog zadnjeg segmenta CoW jer je kompromitovana kolateralizacija sa suprotnom stranom ili zadnjom moždanom cirkulacijom. (100)

U jednoj od retkih randomiziranih kontrolisanih studija koja je koristila podatke NASCET grupe ustanovljen je protektivni efekat prisustva kolateralizacije CoW kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom na medikamentoznom tretmanu, kao i kod hirururški tretiranih pacijenata perioperativno i za period praćenja od dve godine. Ipak, ova studija je obuhvatila samo simptomatske pacijente kod kojih je hirurške tretman sve jedno indikovano. U skorašnjim publikacijama istaknut je značaj procene kompletnosti CoW preoperativno u smislu potrebe za postavljanjem intraluminalnog šanta i praćenja reperfuzionog sindroma. Ne postoje jasni dokazi da li nekompletan CoW povećava rizik od insulta kod asimptomatskih pacijenata. (104)

Neadekvatna kolateralizacija kod pacijenata sa EKCVB praćena je smanjenjem funkcionalne rezerve moždane cirkulacije, cerebrovaskularne reaktivnosti i hemodinamskim promenama na CoW . Dokazano je da je snižena funkcionalna rezerva moždane cirkulacije udružena sa većim rizikom od IVC kod pacijenata sa karotidnom stenozom. Kod vrednosti BHI < 0,69 rizik od cerebrovaskularnog insulta višestruko se uvećava, za pacijente sa asimptomatskom karotidnom stenozom on iznosi (5-50% srednje oko 15%) na godišnjem nivou. Prema smernicama Američke neurološke akademije, za određivanje cerebrovaskularne reaktivnosti u cilju selekcije najrizičnijih asimptomatskih pacijenata postoji preporuka IIb klase i nivoa B i C. Oporavak funkcionalne rezerve moždane cirkulacije traje do mesec dana nakon CEA i može se pratiti kroz porast vrednosti BHI.

Fokusirajući se na asimptomatske pacijente sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti i sa kompletnom i nekomletnom kolateralizacijom unutar CoW i kombinujući različite metode ispitivanja funkcionalnosti kolateralnih puteva unutar CoW i cerebrovaskularne rezerve pre i posle operativnog tretmana mogu se dobiti podaci o postojanju razlika u riziku od moždanog udara između navedenih grupa, izdvojiti pacijenti koji bi od operativnog tretmana imali najviše koristi, pratiti efekat i rizici operativnog tretmana, ustanoviti najadekvatniji dijagnostički algoritam.

Ovi rezultati ne samo da su primenjivi u kliničkoj praksi već mogu da čine polazište za randomizirane kliničke studije.

# CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

## CILJEVI

1. Utvrditi da li se morfološki varijeteti sa nekompletnim Vilisovim poligonom češće javljaju kod simptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti u odnosu na asimptomatske pacijente i kontrolnu grupu.
2. Utvrditi da li kod asimptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti preoperativne vrednosti cerebrovaskularne reaktivnosti i funkcionalne rezerve moždane cirkulacije zavise od kompletnosti Vilisovog poligona.
3. Utvrditi da li operativni tretman ekstrakranijalne karotidne bolesti dovodi do poboljšanja parametara cerebrovaskularne reaktivnosti i funkcionalne rezerve moždane cirkulacije kod asimptomatskih pacijenata i da li stepen poboljšanja navedenih parametara zavisi od kompletnosti kolateralizacije unutar Vilisovog poligona

## HIPOTEZE

1. Morfološki varijeteti sa nekompletnim Vilisovim poligonom češće se javljaju kod simptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti u odnosu na asimptomatske pacijente.
2. Kod asimptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti cerebrovaskularna reaktivnost i funkcionalna rezerva moždane cirkulacije zavise od kompletnosti kolateralizacije unutar Vilisovog poligona
3. Parametri funkcionalne rezerve moždane cirkulacije poboljšavaju se nakon karotidne endarterektomije kod asimptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti, posebno u grupi pacijenata sa nekompletnim Vilisovim poligonom

# MATERIJAL I METODE

## RETROSPEKTIVNI DEO ISTRAŽIVANJA

Retrospektivni deo istraživanja obuhvatio je 211 od 270 pacijenta koji su u periodu od januara 2011. do januara 2013. bili operisani na Klinici za vaskularnu hirurgiju u Novom Sadu zbog ekstrakranijalne karotidne bolesti. Pregledom istorija bolesti i preoperativnih MRI/MRA nalaza moždanog parenhima, ekstrakranijalne i intrakranijalne cerebralne cirkulacije, bili su ustanovljeni :

1. Prisustvo asimptomatske ili simptomatske karotidne bolesti ili postojanje nemih moždanih infarkta kod pacijenata
2. Morfološke karakteristike CoW kod pacijenata

Predhodnim nezavisnim neurološkim pregledom uz MRI/MRA nalaz utvrđeno je postojanje karotidne simptomatologije ili ishemijske lezije moždanog parenhima.

Za procenu morfologije CoW korišćena je 3D TOF sekvenca MRA nalaza. Pregled moždanog parenhima izveden je u T2 sekvenci. Korišćni su nalazi različitih uređaja 1,5 T, pod uslovom da su bili zadovoljavajućeg kvaliteta.

Uz opisane grupe asimptomatskih i simptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti, bila je formirana i kontrolna grupa pacijenata. Za kontrolnu grupu pacijenata takodje je na osnovu MRI/MRA nalaza bila ustanovljena morfologija CoW. Kontrolnu grupu sačinjavalo je 100 pacijenata koji su MRI i MRA pregled obavili iz drugih razloga osim cerebrovaskularne bolesti i kod kojih na ekstrakranijalnom segmentu ACI nije ustanovljena stenoza veća od 30%. Nalazi MRI i MRA pribavljeni su iz baze podataka Centra za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine.

Sve grupe su bile približne starosne i polne strukture što je potvrđeno i statističkim testiranjem.

U istraživanje su bili uključeni samo pacijenti sa:

- unilateralnom karotidnom bolesti (stenoza >70% i kontralateralnom karotidnom stenozom < 50%)
- nesignifikantnim promenama na vertebralnim arterijama i bazilarnoj arteriji.

U ispitivanje pored navedenih nisu bili uključeni i pacijenti sa nepotpunom dokumentacijom i nekonkluzivnim nalazima MRI/MRA.

Grupe su formirane prema sledećim kriterijumima:

I) - U odnosu na simptomatologiju ekstrakranijalne karotidne bolesti

1. Asimptomatski pacijenti sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti
2. Simptomatski pacijenti. Grupi simptomatskih pacijenata pridruženi su i pacijenti sa nemim moždanim infarktima prednje cirkulacije većim od 1 cm.
3. Kontrolna grupa prema navedenim karakteristikama

II) - u odnosu na morfologiju CoW:

1. pacijente sa kompletnim CoW
2. pacijente sa nekompletnim CoW što je podrazumevalo: prekid prednjeg kolateralnog segmenta (ACA1, AcomA); ipsilateralnog zadnjeg kolateralnog segmenta (ACP1, AcomP); hipoplazija i prednjeg i zadnjeg segmenta kolateralne cirkulacije u odnosu na stranu signifikantne karotidne stenozе. U ovoj grupi pacijenata nije bilo znakova kompenzatornog razvoja nekog od kolateralnih puteva. (Slika 5)

Statističkom analizom  $\chi^2$  testom proverena je razlika u učestalosti pojavljivanja kompletnog i nekompletnog CoW kod asimptomatskih pacijenata, simptomatskih pacijenata i kontrolne grupe. Kako su se razlike pokazale kao statistički signifikantne, čime je potvrđena predhodno postavljena hipoteza, pristupilo se prospektivnom delu istraživanja.

## **PROSPEKTIVNI DEO ISTRAŽIVANJA**

Prospektivni deo istraživanja obuhvatio je 98 asimptomatskih pacijenata od ukupno 291 pacijenata koji su u periodu januar 2013. – april 2015. bili hospitalizovani i operisani na Klinici za vaskularnu hirurgiju KCV zbog ekstrakranijalne karotidne bolesti.

*Inkluzioni kriterijumi istraživanja.* U istraživanje su bili uključeni samo pacijenti sa jednostranom karotidnom bolesti, značajnom stenozom ACI >70%, bez neurološke simptomatologije unazad 6 meseci (asimptomatski) i bez značajnih ishemijskih promena na moždanom parenhimu (>1cm). Svi pacijenti potpisivali su informisani pristanak za učestvovanje u studiji.

*Ekskluzioni kriterijumi istraživanja.* U istraživanje nisu bili uključeni:

- Simptomatski pacijenti sa tipičnom karotidnom simptomatologijom (TIA, amaurosis fugax, RIND, IVC) unazad 6 meseci. Postavljanje dijagnoze izvedeno je na osnovu predhodnog nezavisnog neurološkog pregleda, MRI/MRA i drugih nalaza.
- asimptomatski pacijenti sa značajnim ishemijskim promenama moždanog parenhima u zoni prednje moždane cirkulacije („nemi moždani infarkti“ >1cm).

- pacijenti sa stenozom kontralateralne ACI >50%.
- pacijenti operativno tretirani zbog restenoze.
- pacijenti sa značajnim promenama na arterijama vertebro-bazilarnog sliva.
- pacijenti sa značajnim promenama na intrakranijalnim krvnim sudovima: aneurizme, stenozе intrakranijalnog segmenta ACI (tandem lezije) i stenozе proksimalnih segmenata stabala moždanih arterija.
- pacijenti koji iz bilo kog razloga nisu pristali ili nisu bili u stanju da učestvuju u istraživanju; pacijenti koji nisu mogli da sarađuju prilikom izvodjenja testa sa zadržavanjem vazduha.
- pacijenti kod kojih zbog otežane insonacije kroz temporalni prozor nije bilo moguće izvesti relevantan TCD pregled; Pacijenti sa tehnički neprihvatljivim nalazom MRI/MRA ili drugom nepotpunom dokumentacijom.

Cilj ekskluzionih kriterijuma bio je da se dobije homogena grupa asimptomatskih pacijenata, kod kojih se hemodinamske promene moždane cirkulacije i moždane reaktivnosti najvećim delom mogu pripisati ekstrakranijalnoj karotidnoj stenozі.

*Prikupljanje anamnestičkih podataka.* Nakon selekcije prema inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima za 95 pacijenata koji su uključeni u istraživanje su prikupljeni sledeći podaci:

Dob i pol.

Faktori rizika prema sledećim kriterijumima:

- hipertenzija – predhodno postavljena dijagnoza hipertenzije i/ili hronična antihipertenzivna terapija
- dijabetes - predhodno postavljena dijagnoza dijabetesa i/ili hronična terapija;
- hiperlipoproteinemija - vrednosti LDL holesterola preko 3,5mmol/l, ukupnog holesterola preko 5,2mmol/l ili hronična terapija hipolipemicima;
- pušenje – unazad 2 godine;
- srčana oboljenja: na osnovu predhodnog pregleda kardiologa (EKG, ehokardiografija) unutar 6 meseci od prijema. Evidentirani su podaci o postojanju koronarne bolesti (angine pectoris, akutnog infarkta miokarda unazad 6 meseci, revaskularizacije miokarda), hipertrofije leve komore, poremećaja srčanog ritma;
- periferna arterijska obliterantna bolest na osnovu kliničkog nalaza;

*Color Duplex Ultrasonografija karotidnih arterija.* Preoperativno određivanje stepena stenozе karotidnih arterija vršeno je DUS pregledom korišćenjem B-moda, PW-dopplera i Color-Dopplera. Pregled je izveden od strane nezavisnog egzaminatora u dva navrata: unutar

30 dana pre operacije i neposredno po prijemu u bolnicu. Pregled je vršen u Centru za radiologiju KCV , Odeljenju urgentne neurologije Urgentnog centra KCV i vaskularnoj laboratoriji Klinike za vaskularnu hirurgiju KCV. Step en stenoz e određe j e prema NASCET kriterijumima. Morfologija plaka klasifikovana je prema modifikovanoj Gray-Weale podeli : nestabilan plak (tip I i II) i stabilan plak (tip III i IV). Površina plaka definisana je kroz tri modaliteta: gladak, neravan, egzulcerisan.

*MRI/MRA.* Svakom pacijenu preoperativno je uradjen MRI i MRA pregled endokranijuma, arterija vrata i CoW. Korišćeni su snimci različitih aparata snage 1,5T i uzeti su u obzir samo oni koji su zadovoljavajućeg kvaliteta. Za pregled moždanog parenhima korišćena je T2 sekvenca. Bezkontrastna MRA sa tehnikom „3D time of flight“ 3D TOF korišćena je za pregled ekstrakranijalnog i intrakranijalnog segmenta karotidnih arterija, arterija vertebro-bazilarnog sliva cerebralnih arterija i CoW. Pregledane MIP (Maximum Intensity Projection) slike prikazivane su stereoskopski u horizontalnoj i vertikalnoj rotaciji. Pregled karotidnih arterija podrazumevao je određivanje približnog stepena i lokalizacije stenoz e (saglašavanje sa nalazom DUS), tandem intrakranijalnih stenoz a i drugih malformacija (aneurizme).

Ispitivanje morfologije CoW izvedeno je pomoću bezkontrastne MRA kako je predhodno navedeno. Prema morfologiji CoW svi pacijenti su podeljeni u dve grupe:

1. Pacijenti sa kompletnim CoW kod kojih su normalno prikazane sve sačinjavajuće arterije
2. Pacijenti sa nekompletnim CoW što je podrazumevalo iste kriterijume koji su primenjeni i u retrospektivnoj studiji : prekid prednjeg kolateralnog segmenta (ACA1, AcomA); ipsilateralnog zadnjeg kolateralnog segmenta (ACP1, AcomP); hipoplazija i prednjeg i ipsilateralnog zadnjeg segmenta kolateralne cirkulacije u odnosu na stranu signifikantne karotidne stenoz e. U ovoj grupi pacijenata nije bilo znakova kompenzatornog razvoja nekog od kolateralnih puteva. (Slika 5)

*Transkranijalna Doppler ultrasonografija.* Preoperativno TCD ispitivanje izvođeno je 1 dan pre operativnog tretmana na Odeljenju neurologije Urgentnog centra KCV pomoću aparata Multidop X4, DWL Elektronische Systeme GmbH i sonda od 2 MH. Izvođenje ispitivanja vršeno je u jutarnjim časovima nakon medikacije pacijenta u mirnoj prostojii bez zvučnih i vizuelnih stimulusa. Tokom simanja vršen je monitoring krvnog pritiska, srčane akcije i oksigenacije krvi. TCD pregledom obuhvaćene su arterije CoW i ACA, ACM, ACP kroz transtemporalni prozor i AV i AB kroz subokcipitalni prozor. Praćen je karakter talasa i postojanje asimetrije u BSK kontralateralnih ACM kao i znaci kolateralizacije unutar CoW prema kriterijumima koje je definisao Baumgartner (45). U odnosu na nalaz TCD-a definisano je stanje sa postojanjem kolateralizacije i stanje bez znakova kolateralizacije unutar CoW.

*Određivanje cerebrovaskularne reaktivnosti, apnea test i „Breath-hold index“.* Cerebrovaskularna reaktivnost na hiperkapniju određivana je pomoću apnea testa određivanjem „breath hold index“-a (BHI) tehnikom opisanom od strane Silvestrinija. (48)

Ovo ispitivanje izvođeno je u nastavku TCD ispitivanja. Aparat *Sonara Viasis version 04* korišćen je u ovom istraživanju. Za ispitivanje je korišćena sonda 2Hz postavljena rukom na temporalni prozor, a snimanje je vršeno na dubini koja je odredjenja predhodnim TCD snimkom. Nakon što bi se utvrdila BSK vrednost na ACM obostrano snimanjem u trajanju od jednog minuta pri normalnom disanju ( $BSK_{u\text{ mirovanju}}$ ) od pacijenta se tražilo da zadrži vazduh u trajanju od 30 sekundi uz predhodni normalni udah. Nakon prekida apnee, registrovala se maksimalna dobijena vrednosti BSK ( $BSK_{zadržan\ vazduh}$ ). Vrednost BHI dobijanja je kao procenat porasta protoka nakon zadržavanja vazduha podeljeno sa dužinom trajanja vremena u sekundama za 100 s :

$$BHI = ((BSK_{zadržan\ vazduh} - BSK_{u\text{ mirovanju}}) / BSK_{u\text{ mirovanju}}) / (\text{sek} / 100).$$

Pre merenja pacijent je u nekoliko navrata trenirao zadržavanje vazduha.

*Operativni tretman pacijenata - Karotidna endarterektomija (CEA) i rano praćenje.* Pacijenti su operisani nakon opisanih pregleda i adekvatne pripreme i medikacije na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCV. Svim pacijentima najmanje 30 dana pre operacije uveden je aspirin u dozi od 100mg. Svi pacijenti bili su operisani u opštoj anesteziji. Izbor operativne tehnike i korišćenje perioperativne protekcije zavisio je od odluke hirurga-operatora. Korišćene su tehnike karotidne endarterektomije sa dakronskim pačem (TEA+dacron patch), karotidne endarterektomije i direktne suture (TEA+suturae directae) i everzione endarterektomije (EEA). Intraoperativno je određivano vreme trajanja kleme i evidentiran makroskopski izgled aterosklerotskog plaka. Postoperativni period u Jedinici intenzivne terapije i odeljenju Klinike za vaskularnu hirurgiju KCV podrazumevao je kontinuirano praćenje hemodinamskih parametara i neurološkog statusa. Definisane su sledeće rane komplikacije (unutar 30 dana od operacije): perioperativni insult, infarkt ili smrtni ishod, reoperacija, krvarenje i hematoma rane, hemodinamska nestabilnost (hipo i hipertenzija), reperfuzioni sindrom, oštećenje perifernih nerava.

*Praćenje bolesnika i kontrolni pregledi.* Kontrolni pregled podrazumevao je DUS pregled karotida, TCD pregled i određivanje BHI i opšti i neurološki pregled. Ovi pregledi izvedeni su najmanje 30 dana nakon operacije, na isti načan kao i preoperativni pregledi.

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

## OBRADA DOBIJENIH PODATAKA

Prospektivnom studijom definisane su dve grupe asimptomatskih pacijenata u odnosu na kompletnost CoW:

1. Grupa pacijenata sa kompletnim CoW
2. Grupa pacijenata sa nekompletnim CoW

Analizirani su sledeći parametri na način kako je opisano u predhodnom delu poglavlja:

- Polna i starosna struktura
- Faktori rizika i predhodna medikacija.
- Stepen stenozе (DUS i MRA), morfologija i površina plaka.
- Nalaz TCD definisan kao uredan ili patološki u smislu značajnog smanjenja protoka i aplatiran signal na ACM ipsilateralno, izostanak kolateralizacije preko prednjeg i zadnjeg segmenta CoW prema opisnim kriterijumima.
- Vrednosti BHI za obe hemisfere preoperativno i postoperativno.
- Statističko testiranje promena u vrednostima BHI pre i posle operacije i testiranje razlike između grupa sa kompletnim i nekompletnim CoW. Uzimana je u obzir i „cut-off“ vrednost  $BHI > 0,69$  usvojena iz ranijih istraživanja.
- Tip operacije dužina trajanja kleme.
- Postoperativne komplikacije: specifične (opšte i lokalne) i nespecifične, major i minor. Posebno je analizirana pojava hiperperfuzionog sindroma koja je definisana kroz refrakternu hipertenziju, glavobolju sa ili bez tranzitornog centralnog neurološkog deficita koji se javlja unutar 48h od operacije uz značajni postoperativni porast BSK na ipsilateralnoj ACM.

Metode deskriptivne statistike korištene su za opisivanje karakteristika svih uključenih pacijenata. Korišćene su: frekvencije, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti. Slaganje raspodela promenljivih sa normalom je testirano Kolmogorov-Smirnovim testom, Anderson-Darligovom krivom, Shapiro-Wilk testom.

Komparativnom statistikom praćeno je postojanje razlika između dve definisane grupe u odnosu na kompletnost Vilisovog poligona. Za parametarske veličine korišćeni su: t-test, t-test parova, ANOVA (analiza varijanse za uzastopna merenja). Za neparametarske veličine korišćeni su hi-kvadrat test, Yuleov koeficijent i Wilcoxonova statistika rangova. Za analizu hiperperfuzionog sindroma korišćena je logistička regresija uz izračunavanje verovatnoće pojavljivanja. Statistička značajnost iskazana je kroz veličine  $p$ ,  $F$  i parc.  $\eta^2$ .

Za statističku obradu podataka korišćeni su programi Microsoft Excel 2007, MINITAB i SPSS ver10.



# REZULTATI

## REZULTATI RETROSPEKTIVNE STUDIJE

U periodu januar 2011. – januar 2013. od 277 operisanih pacijenata u retrospektivnu studiju uključeno je 211 pacijenata prema navedenim inkluzionim kriterijumima, 133 (63%) muškog pola i 78 (37%) ženskog pola, starosti od 49 do 87 godina, prosečne starosti 69,3 godina.

Operisano je 100 (47,3%) asimptomatskih pacijenata i 111 (52,7%) pacijenta sa simptomatskom karotidnom stenozom ili ishemijskom lezijom moždanog parenhima većom od 1 cm („scilent brain infarction“). Kontrolnu grupu činilo je 102 pacijenta od kojih je 67 (65,5%) bilo ženskog pola, a 35 (34,5%) muškog pola.

Ukupan broj operisanih pacijenata sa kompletnim CoW iznosio je 133 pacijenata ili 63%, a sa nekompletnim CoW 78 pacijenta ili 37%. U grupi asimptomatskih pacijenata kompletni CoW nađen je kod 75% (75 pacijenta), a insuficijencija prednje ili ipsilateralne zadnje kolateralizacije kod 25% (25 pacijenata). Od 111 pacijenta sa simptomatskom karotidnom bolesti ili nemim moždanim infarktom 47,5% (53 pacijenata) je bilo sa nekompletnim CoW a 52,5% (58 pacijenata) sa kompletnim CoW. U kontrolnoj grupi ispitanika koji nemaju karotidnu bolest kompletni CoW nađen je kod 41% (42 ispitanika), a nekompletni kod 59% (60 ispitanika)

Statističkom analizom razlika u učestalosti pojavljivanja varijeteta sa kompletnim CoW poligonom i varijeteta sa prekidom u prednjim ili ipsilateralnim zadnjim kolateralama kod pacijenata sa asimptomatskom i simptomatskom karotidnom stenozom ili „scilent brain“ infarktom i kontrolne grupe ispitanika dobijena je vrednost  $\chi^2=30,8$ ,  $p<0,001$  za stepen slobode 2. Statistički značajna razlika postojala je i između učestalosti kompletnog CoW poligona pri poređenju samo asimptomatskih i simptomatskih pacijenata sa karotidnom bolesti  $\chi^2=10,84$  i  $p<0,001$  i pri poređenju svih pacijenata sa karotidnom bolesti i kontrolne grupe pacijenata  $\chi^2=13,2,1$  i  $p<0,001$ . (Tabela 1)

	SVI OPERISANI PACIJENTI	ASIMPTOMATSKI	SIMPTOMATSKI	KONTROLNA GRUPA
UKUPNO	211	100 (47%)	111 (53%)	102 (8%)
KOMPLETAN CoW	133 (63%)	75 (75%)	58 (52,5%)	42 (41%)
NEKOMPLETAN CoW	78 (37%)	25 (25%)	53 (47,5%)	60 (59%)

**Tabela 1.** Procentualna zastupljenost kompletnog i nekompletnog CoW kod pacijenata sa simptomatskom i asimptomatskom ekstrakranijalnom karotidnom bolesti i kontrolne grupe

Obzirom da su se razlike između izdvojenih grupa pokazale kao statistički značajne za visok stepen značajnosti ( $p < 0,001$ ) potvrđena je polazna hipoteza da se morfološki tipovi Vilisovog poligona sa nekompletnom kolateralizacijom češće javljaju kod simptomatskih pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom u odnosu na asimptomatske. Na osnovu ovog podatka pristupilo se prospektivnom delu istraživanja prema definisanoj metodologiji.

## REZULTATI PROSPEKTIVNE STUDIJE

### REZULTATI SELEKCIJE I GRUPISANJA PACIJENATA PACIJENATA

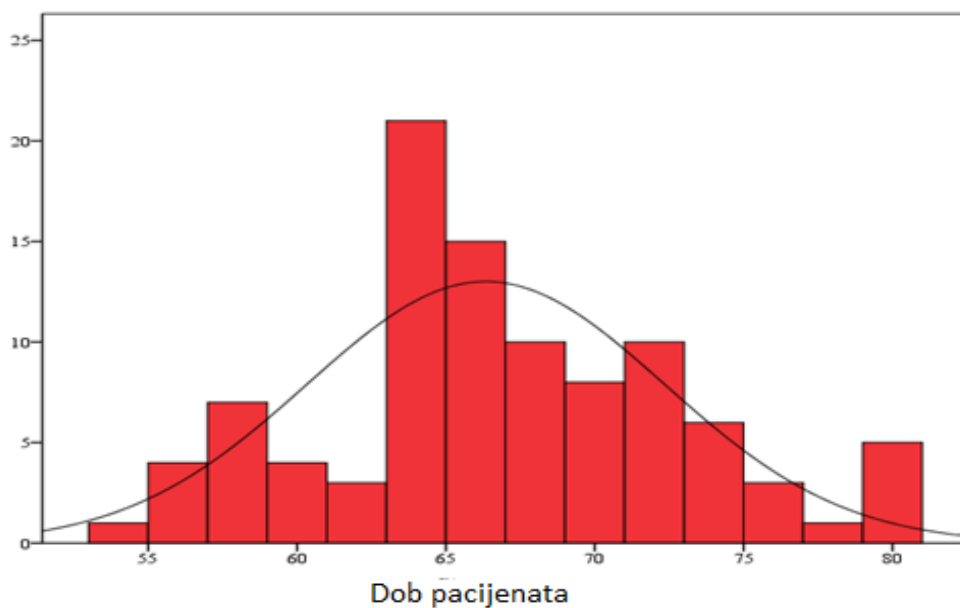
Prospektivni deo istraživanja obuhvatio je 98 asimptomatskih pacijenata od ukupno 291 pacijenata koji su u periodu januar 2013. – april 2015. bili hospitalizovani i operisani na Klinici za vaskularu hirurgiju KCV zbog ekstrakranijalne karotidne bolesti. Selekcija pacijenata izvedena je na osnovu prikazanih inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma. U istraživanje nisu bili uključeni sledeći operisani pacijenti:

- Simptomatski pacijenti sa tipičnom karotidnom simptomatologijom (TIA, amaurosis fugax, RIND, IVC) (117 pacijent);
- asimptomatski pacijenti sa značajnim ishemijskim promenama moždanog parenhima u zoni prednje moždane cirkulacije („nemi moždani infarkti“  $> 1\text{cm}$ ) (22 pacijenta);
- pacijenti sa stenozom kontralateralne ACI  $> 50\%$  (19 pacijenata);
- pacijenti operativno tretirani zbog restenoze (1 pacijent);
- pacijenti sa značajnim promenama na arterijama vertebro-bazilarnog sliva (2 pacijenta);
- pacijenti sa značajnim promenama na intrakranijalnim krvnim sudovima: aneurizme (2 pacijenta), stenozu intrakranijalnog segmenta ACI (tandem lezije) i stenozu proksimalnih segmenata stabala moždanih arterija (2 pacijenta);
- pacijenti koji iz bilo kog razloga nisu pristali ili nisu bili u stanju da učestvuju u istraživanju; pacijenti koji nisu mogli da sarađuju prilikom izvodjenja apnea testa (3 pacijenata);
- pacijenti kod kojih zbog otežane insonacije kroz temporalni prozor nije bilo moguće izvesti relevantan TCD (7 pacijenata); Pacijenti sa tehnički neprihvatljivim nalazom MRI/MRA ili drugom nepotpunom dokumentacijom; pacijenti ispušteni iz studije (18 pacijenata);

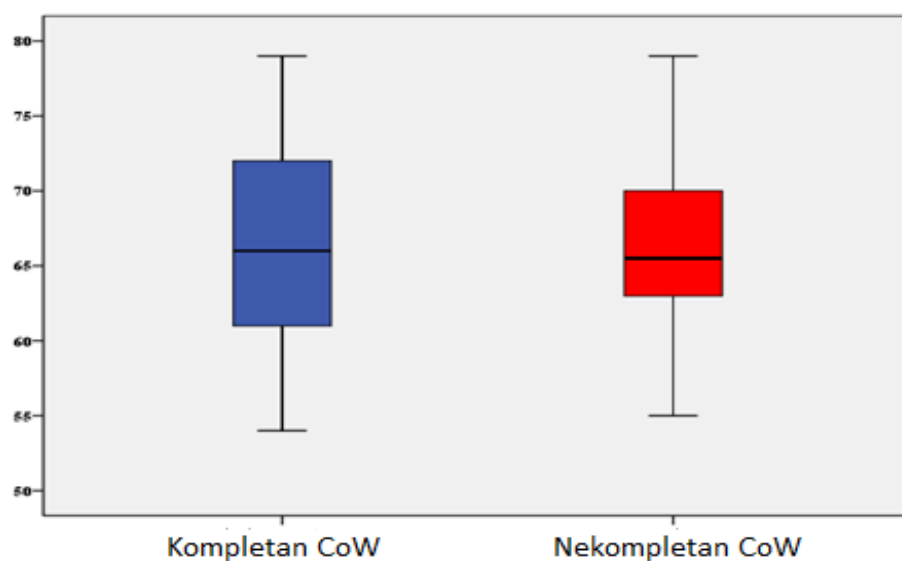
Pregledom MRA kod operisanih pacijenata prema opisanim kriterijumima kod 68 (69%) pacijenata nađen je kompletan CoW, a kod 30 (31%) pacijenata nađen je nekompletan CoW odnosno prekid prednjeg ili zadnjeg kolateralnog puta. Slična zastupljenost nađena je i u retrospektivnom delu studije. ( $\chi^2 = 0,61$   $P < 0,5$ ). Prema navedenom kriterijumu izvedeno je dalje grupisanje pacijenata.

## STAROSNA I POLNA STRUKTURA ISPITANIKA

Operisani pacijenti bili su dobi od 54 do 79 godina, prosečne starosti 66,3 godina  $SD=6,01$ , medijana starosti 67 godina. Nisu nađene statistički značajne razlike u starosti između posmatranih grupa pacijenata sa kompletnim CoW (Dob=66,29  $SD=6,37$ ) i nekompletnim CoW (Dob=66,43  $SD=5,89$ ). (Grafik 1 i 2)



**Grafik 1.** Starosna struktura operisanih pacijenata sa krivom normalne raspodele

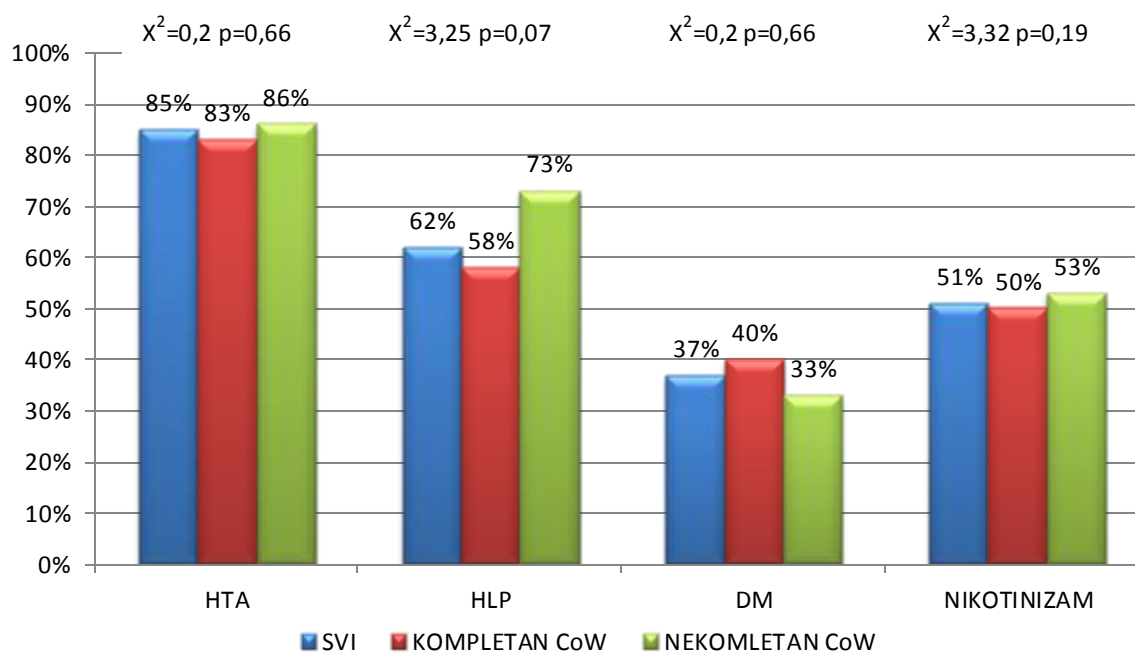


**Grafik 2.** Starost pacijenata u grupama sa kompletnim i nekompletnim CoW

Operisano je 75 (76%) pacijenata muškog pola i 23 (24%) pacijenta ženskog pola, veći procenat muškaraca bio je u grupi pacijenata sa nekompletnim CoW (93% prema 70%).

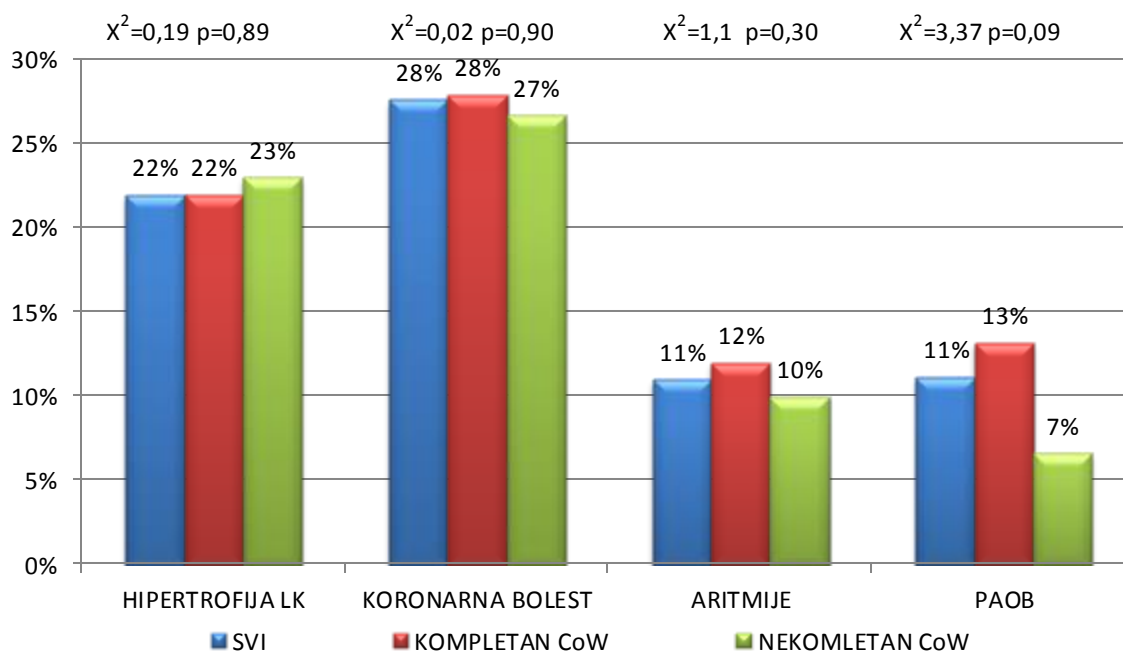
## FAKTORI RIZIKA

Analizirano je prisustvo faktora rizika kod operisanih pacijenata: hipertenzija (HTA), dijabetes mellitus (DM), hiperlipoproteinemija (HLP), pušenje. Analizirana je prisustvo kardiovaskularnih oboljenja kod operisanih pacijenata: hipertrofija leve komore, koronarna bolest (angina pectoris, akutni infarkt miokarda (AIM), koronarna revaskularizacija), poremećaji srčanog ritma (atrijalna fibrilacija, pace-maker, VES), periferna arterijska obliterantna bolest (PAOB - klinički signifikantna predhodno tretirana ili planirana za hirurški tretman). Zastupljenost faktora rizika kod operisanih pacijenata kao i statistička značajnost razlika po grupama prikazana je grafički. (Grafik 3 i 4)



**Grafik 3.** Zastupljenost faktora rizika kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti uz prikaz stat. značajnosti razlika između grupa

Kod pacijenata nije ustanovljena statistički značajna razlika u zastupljenosti pojedinih faktora rizika po grupama. I pored visoke zastupljenosti hipertenzije, zahvaljujući dobroj regulaciji krvnog pritiska srednja vrednost preoperativnog krvnog pritiska iznosila je 128,3mmHg (SD=13,3) za sistolni pritisak i 83,7mmHg (SD=6,77) za dijastolni pritisak, a samo kod 19 pacijenata (19,4%) zabeležene su preoperativne vrednosti preko 140mmHg za sistolni ili 90mmHg za dijastolni pritisak. 30,6% pacijenata imlao je insulin nezavisni dijabetes a 7,1% imalo je sekundarno insulin zavisni dijabetes. Zabeležen je visok broj pušača u svim ispitivanim grupama.

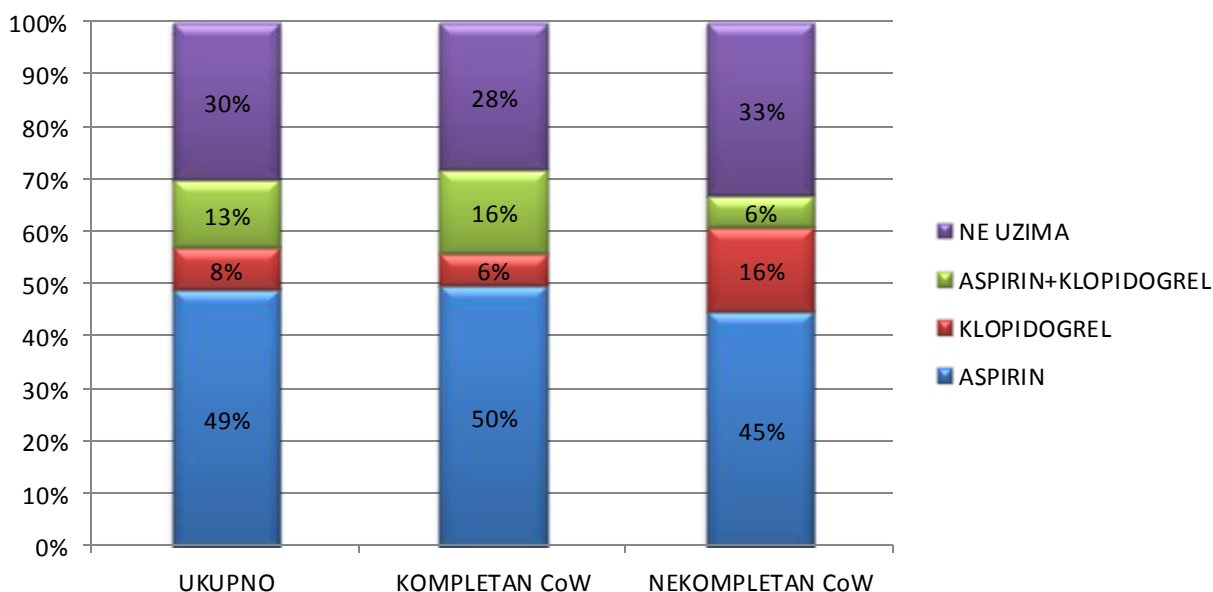


**Grafik 4.** Zastupljenost kardiovaskularnih oboljenja kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti uz prikaz stat. značajnosti razlika između grupa

Statistička analiza je pokazala da nema razlike u zastupljenosti kardiovaskularnih oboljenja po grupama. Za PAOB ustanovljena je klinički signifikantna aortoilijačna bolest kod 7 pacijenata (7,1%) i infraingvinalna obliterantna bolest kod 4 pacijenta (4,1%)

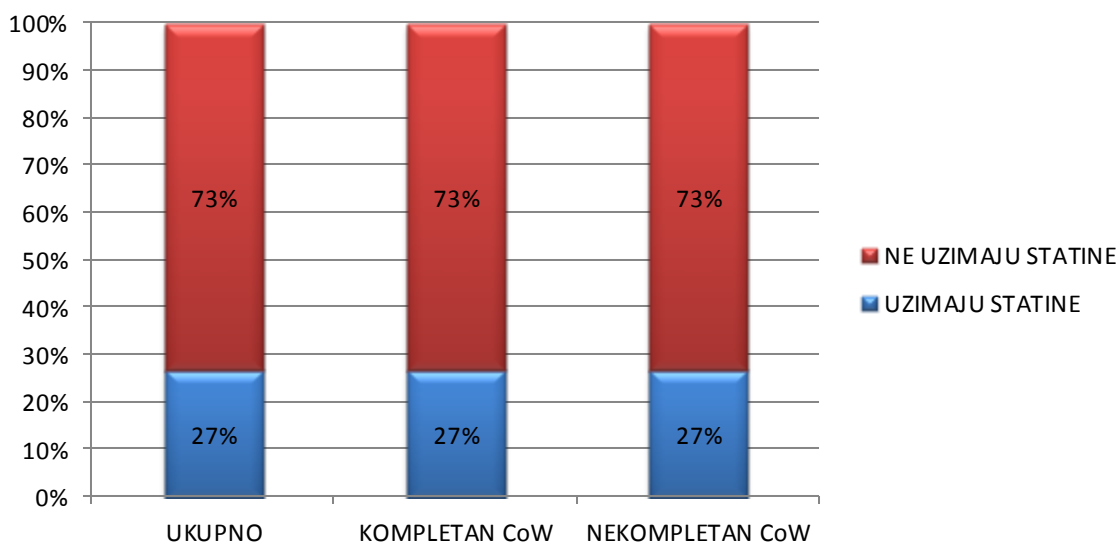
### KORIŠĆENJE LEKOVA

Analizirano je preoperativno korišćenje preporučenih grupa lekova: antiagregacione terapije, statina i antihipertenziva. (Grafik 5,6,7)



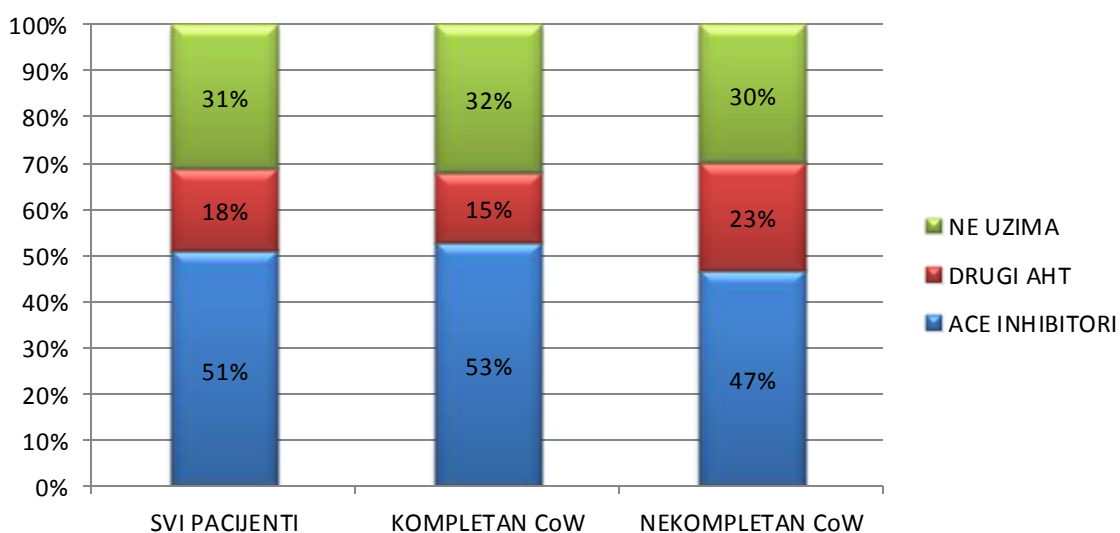
**Grafik 5.** Uzimanje antiagregacione terapije kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti

Polovina pacijenata uzimala je samo aspirin, manji broj klopidogrel ili dvojni antiagregacionu terapiju. Visok procenat pacijenata (oko 30%) do hospitalizacije nije uzimao nikakvu antiagregacionu terapiju. Poređenjem uzimanja terapije po grupama nije nađena statistički značajna razlika ( $\chi^2=3,09$   $p=0,38$ ).



**Grafik 6.** Uzimanje statina kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti.

Uzimanje statina bio je ujednačeno u svim grupama ( $\chi^2=3,09$   $p=0,18$ ). Visok procenat pacijenata nije uzimao statine pre operacije.



**Grafik 7.** Uzimanje antihipertenzivne terapije kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti.

Antihipertenzivnom terapijom bilo je pokriveno je 69% pacijenata. Nisu nađene značajne razlike u uzimanju antihipertenzivne terapije između grupa ( $\chi^2=2,55$   $p=0,22$ ).

## KARAKTERISTIKE PLAKA

Kod operisanih pacijenata posmatrane su karakteristike plaka: morfologija plaka prema modifikovanoj Grey-Wealeu skali, površina plaka i stepen stenozе.

Morfologija plaka. Prema modifikovanoj Grey-Wealeu skali tip I i II pripadaju „nestabilnom plaku“ a tip III i IV „stabilnom plaku“. Kod pacijenata u ovoj studiji dve trećine je imalo morfološki stabilan plak. (tabela 9) Razike između grupa pacijenata pokazale su se kao statistički nesigifikantne ( $\chi^2=1,71$   $p=0,19$ ). (Tabela 2)

Morfologija CoW		Gray-Wealeu skala		Ukupno
		Stabilan	Nestabilan	
Nekompletan	Broj	23	7	30
	Procenat	76,7%	23,3%	100,0%
Kompletan	Broj	43	25	68
	Procenat	63,2%	36,8%	100,0%
Ukupno	Broj	66	32	98
	Procenat	67,3%	32,7%	100,0%

**Tabela 2.** Zastupljenost pojedinih tipova morfologija plaka prema modifikovanoj Grey-Wealeu-ovoj skali kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešti

Površina plaka. Površina plaka definisana je kao ravna, hrapava i egzulcerisana. Egzulcerisana površina plaka koja može smatrati rizičnom za pojavu neurološke simptomatologije ustanovljena je samo kod 5% pacijenata bez statistički značajne razlike između grupa ( $\chi^2=0,73$   $p=0,56$ ). (Tabela 3)

Morfologija CoW		Površina plaka		Ukupno
		Glatka/hrapava	egzulcerisana	
Nekompletan	Broj	27	3	30
	Procenat	90%	10%	100,0%
Kompletan	Broj	66	2	68
	Procenat	97%	3%	100,0%
Ukupno	Broj	93	5	98
	Procenat	94,9%	5,1%	100,0%

**Tabela 3.** Zastupljenost različitih tipova površine plaka kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolešti

Stepen stenozе. Procena stepena stenozе izvedena je na osnovu DUS i MRA nalaza, a dobijene vredosti podeljene su u klase 70-84% i 85-99%.

Približan je bio procenat pacijenata sa kompletnim (66,2%) i nekompletnim CoW (70,0%), koji su imali stepen stenozе između 70 i 84 procenta. Dobijena razlika nije signifikantna za posmatrane parametre ( $\chi^2=0,14$   $p=0,71$ ). (Tabela 4)

Morfologija CoW		Stenoza		Ukupno
		70-84%	85-99%	
Nekompletan	Broj	21	9	30
	Procenat	70,0%	30,0%	100,0%
Kompletan	Broj	45	23	68
	Procenat	66,2%	33,8%	100,0%
Ukupno	Broj	66	32	98
	Procenat	67,3%	32,7%	100,0%

**Tabela 4.** Zastupljenost stepena suženja ACI prema grupama 70-84% i 85-99% kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti

Uticaj stepena stenozе na preoperativne vredosti BHI analiziran je t-testom. Rezultati su pokazali da postoje statistički značajne razlike između BHI u klasama sa stenozom 70-84% i 85-99% . Obzirom na ravnomernu raspoređenost ovih klasa kod pacijenata sa kompletnim i sa nekompletnim CoW može se smatrati da uticaj stepena stenozе nema uticaja na vrednosti BHI između selektovanih grupa pacijenata. (Tabela 5)

Stepen stenozе	Prosečna vrednost BHI	Broj (N)	SD	T test	Značajnost (p)
BHI za 70-84%	0,86	66	0,42280	2,04	<b>p=0,044</b>
BHI za 85-99%	0,68	32	0,41701		

**Tabela 5.** Vrednosti BHI u grupama pacijenata sa stenozom ACI 70-84% i 85-99%

#### KOMPLETNOST CoW I NALAZ TCD-a

Analiza preoperativnog nalaza TCD-a podrazumevala je utvrđivanje postojanja znakova kolateralizacije prema opisanim kriterijumima. Rezultati su pokazali visok stepen povezanosti MRA i TCD nalaza na CoW. Najveći broj pacijenata sa kompletnim CoW imao je TCD znake urednog protoka na CoW i početnim segmentima cerebralnih arterija ili znakove aktivne kolateralizacije (88%), najveći broj pacijenata sa nekompletnim CoW imao je znake sniženog protoka na ipsilateralnoj ACM bez znakova kolateralnog protoka na CoW (70%). Ustanovljen je visok stepen korelacije između MRA i TCD nalaza u smislu postojanja kolateralizacije (Yuleov koeficijent  $Q=-0,72$ ). (Tabela 6)

U postoperativnom nalazu TCD-a ustanovljena je normalizacija parametara protoka na CoW i početnim segmentima cerebralnih arterija kod svih (100%) pacijenata.



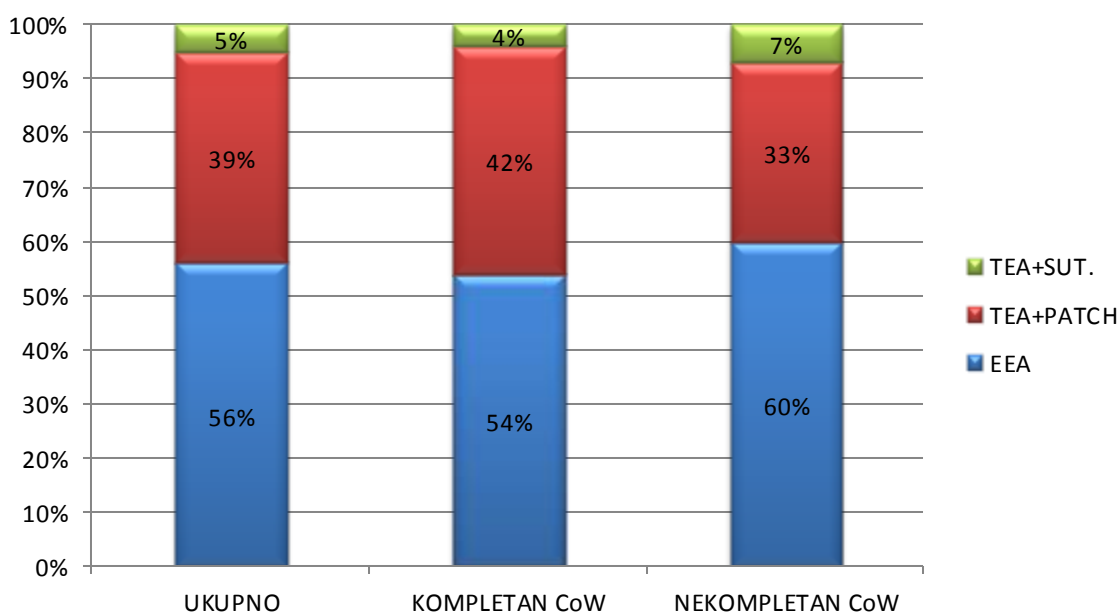
Kompletnost CoW Prema MRA		Nalaz TCD		Ukupno
		uredan	patološki	
Nekompletan	Broj	9	21	30
	Procenat	30%	70%	30,5%
Kompletan	Broj	60	8	68
	Procenat	88,3%	11,7%	69,5%
Ukupno	Broj	69	29	98
	Procenat	70,4%	29,6%	100,0%

**Tabela 6.** Zastupljenost urednog i patološkog TCD nalaza kod pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW

## REZULTATI OPERATIVNOG LEČENJA

### IZBOR OPERATIVNE TEHNIKE I KORIŠĆENJE ŠANTA

Operativni tretman ekstrakranijalne asimptomatske karotidne bolesti podrazumevao je jednu od tehnika: klasičnu endarterektomiju sa dakronskim patchem (TEA+patch), endarterektomiju sa direktnom suturom (TEA+suturae directae) i everziona endarterektomije (EEA). Vrstu operativne tehnike određivao je hirurg - ordinarijus. Najveći broj operacija u obe grupe pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW urađen je everzionom metodom, razlike između grupa prema izboru operativne tehnike se nisu pokazale kao statistički značajne ( $\chi^2=0,65$   $p=0,72$ ). (Grafik 8)



**Grafik 8.** Udeo pojedinih operativnih tehnika kod pacijenata operisanih zbog asimptomatske karotidne bolesti.

Kod svih pacijenata kod kojih je rađena klasična TEA sa ili bez dakronskog patch-a (44%) korišćen je intraluminalni Javid shunt. Kod svih pacijenata kod kojih je rađena endarterektomija everzionom metodom (EEA - 56%) nije korišćen intraluminalni šant. Prosečno trajanje kleme kod everzione metode bilo je 19,5 minuta (SD=3,5). Prosečno trajanje primarne kleme kod korišćenja intraluminalne protekcije iznosilo je 2,1 minut (SD 0,6), a kod sekundarne kleme 3,2 (SD=1,2), ukupno trajanje kleme 5,3 minuta (SD=1,53).

## OPERATIVNE KOMPLIKACIJE I ISHOD OPERACIJE

Klasifikacija operativnih komplikacija izvedena je nasledeći način. (Grafik 9)

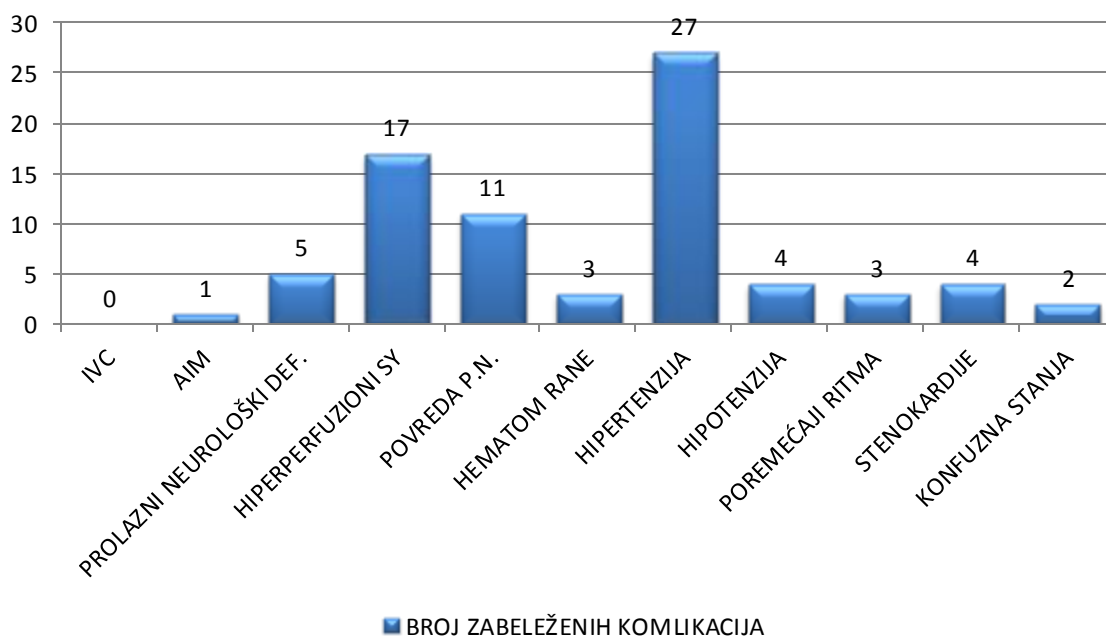
Major: - specifične: IVC

- nespecifične: AIM

Minor: - specifične: - za proceduru: hiperperfuzioni sindrom, prolazni neurološki deficit

- za mesto operacije: povrede perifernih nerava (promuklost, devijacija jezika, utrnulost), hematom rane;

- nespecifične: hemodinamska nestabilnost (hipotenzija i hipertenzija), značajni poremećaji ritma, stenokardije, konfuzna stanja;



**Grafik 9.** Učestalost operativnih komplikacija kod pacijenata operisanih zbog asimptomatske karotidne bolesti

Najčešća operativna komplikacija bila je hipertenzija i hiperperfuzioni sindrom. Prolazni neurološki deficit registrovan je kod 4 slučaja i u sklopu hiperperfuzionog sindroma. Ni kod jednog pacijenta nije bio zabeležen trajni neurološki deficit na otpustu iz bolnice. Od 4 pacijenta sa stenokardijama kod jednog je registrovan postoperativni AIM. Hematom rane

zabeležen kod 3 pacijenta i bio je indikacija za reoperaciju, reoperativni tretman je prošao bez centralnog neurološkog deficita, a kod 2 pacijenta je postoperativno registrovano oštećenje kranijalnih nerava (promuklost, devijacija jezika) regresivnog postoperativnog toka.

Kod pacijenata uključenih u ovu studiju ukupni mortalitet bio je 0%, perioperativni CVI 0% , perioperativni AIM 1,02% (jedan pacijent). Lečenje pacijenta sa AIM nastavljeno je u specijalizovanoj ustanovi.

Reoperisano je 4 pacijenta (4,3%) zbog hematoma rane sa efektom kompresije, od čega su dva pacijenta imala postoperativne znake lezije perifernih nerava, oporavak tih pacijenata registrovan je tokom perioda praćenja.

### HIPERPERFUZIONI SINDROM - ANALIZA POJEDINAČNIH VARIJABLI

Hiperperfuzioni sindrom definisan je kroz hipertenziju koja je kontrolisana isključivo i.v. antihipertenzivima, glavobolju sa ili bez centralnog neurološkog deficita uz signifikantan postoperativni porast BSK ipsilateralne ACM. Hiperperfuzioni sindrom registrovan je kod 22 pacijenta (22,4%), a prolazni centralni neurološki deficit sa kompletnom regresijom kod 4 pacijenata (4,3%). Urađena je univarijatna analiza faktora koji utiču na pojavu hiperperfuzionog sindroma kod operisanih pacijenata sa asimptomatskom karotidnom bolesti. (Tabela 7)

VARIJABLA	SA HIPERPERFUZIJOM	BEZ HIPERPERFUZIJE	SIGNIFIKANTNOST
Hipertenzija	81%	86%	p=0,19
Najviša preoperativna TA	131,4/79,9mmHg	128,1/83,0mmHg	p=0,17 p=0,11
<b>Neuzimanje antihipertenziva</b>	<b>54%</b>	<b>29%</b>	<b>p=0,01</b>
Stepen stenozе ACI	77%	79%	p=0,34
BHI pereoperativno	0,68	0,82	p=0,07
<b>BHI&lt;0,61 (BHI&lt;0,69)</b>	<b>44% (38%)</b>	<b>54% (62%)</b>	<b>P=0,005 (P=0,007)</b>
<b>Komletnost CoW prema MRA</b>	<b>13%</b>	<b>83%</b>	<b>p=0,001</b>
<b>Patološki TCD nalaz</b>	67%	27%	p=0,06
Korišćenje shunt-a	54%	53%	p=0,67
Trajanje kleme u EEA	19'	19,7'	p=0,57

**Tabela 7.** Univarijatna analiza faktora koji mogu da utiču na pojavu hiperperfuzionog sindroma

Prema dobijenim rezultatima signifikantan uticaj na pojavu hiperperfuzionog sindroma imaju dve atributivne varijable: kompletnost CoW i neuzimanje antihipertenziva kod pacijenata koji imaju dijagnostikovanu hipertenziju. Srednja vrednost preoperativne BHI nije se

signifikantno razlikovala između grupa. Rangiranjem vrednosti BHI i analizom atributivnih obeležja dobija se signifikantno nervanomerna raspodela vrednosti sa tendencijom da se hiperperfuzioni sindrom javlja kod nižih vrednosti BHI, te se izdvajaju dva signifikantna „cut-offa“ za vrednost 0,61 i vrednost 0,69.

### HIPERPERFUZIONI SINDROM – BINARNA LOGISTIČKA REGRESIJA

Binarna logistička regresiona analiza sprovedena je sa ciljem da se utvrdi uticaj tretmana hipertenzije, stepena stenozе ACI, BHI obolele strane, MRA nalaza na CoW, TCD i operativne tehnike, na verovatnoću pojave hiperperfuzionog sindroma. Logistički regresioni model je bio statistički signifikantan,  $\chi^2(6) = 40,5$ ,  $p < 0,0001$ . Model objašnjava 54,3% (Nagelkerke R2) varijanse hiperperfuzionog sindroma i korektno klasifikuje 84,0% slučajeva. Procenat korektno klasifikovanih slučajeva pojave hiperperfuzionog sindroma (sensitivity) iznosio je 75%, dok je procenat korektno klasifikovanih slučajeva izostanka hiperperfuzionog sindroma iznosio 86.5%. Od šest ulaznih parametara, dva su statistički značajna: BH indeks obolele strane i MRA nalaz na CoW (Tabela 8). Pacijenti čiji je BH indeks obolele strane ispod 0,69, imaju 5,19 puta veće šanse za pojavu hiperperfuzionog sindroma u poređenju sa pacijentima kod kojih je BH indeks obolele strane veći ili jednak 0,69. Pacijenti sa MRA nalazom nekompletnog CoW imaju 50 puta veće šanse za pojavu hiperperfuzionog sindroma u poređenju sa pacijentima kod kojih je MRA nalaz kompletnog CoW.

VARIJABLA	B	S.E.	Wald	sig	Exp(B)	95% CI za Exp(B)	
						Lower	Higher
Operativna tehnika	-0,118	0,721	0,027	0,87	0,888	0,216	3,653
Stepen stenozе ACI	-0,570	0,854	0,447	0,504	0,565	0,106	3,012
TCD nalaz	-1,231	0,937	1,725	0,189	0,292	0,047	0,292
<b>CoW prema MRA</b>	<b>3,828</b>	<b>0,959</b>	<b>15,924</b>	<b>0,000</b>	<b>45,951</b>	<b>7,012</b>	<b>301,129</b>
<b>BHI&lt;0,69</b>	<b>1,647</b>	<b>0,814</b>	<b>4,097</b>	<b>0,043</b>	<b>5,190</b>	<b>1,053</b>	<b>25,568</b>
Netret. hipertenzija	0,900	0,854	1,628	0,504	2,459	0,617	9,793

**Tabela 8.** Prikaz signifikantnosti varijabli u logističkom regresionom modelu za predikciju hiperperfuzionog sindroma

### IZRAČUNAVANJE VEROVATNOĆE ZA POJAVU HIPERPERFUZIONOG SINDROMA

Može se izvršiti prema formuli:

$$p(y=1) = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5 + \beta_6 x_6)})$$

za vrednosti  $\beta$  date prema tabeli 8.

U slučaju ovog modela dobija se sledeća formula:

$$p(y=1) = 1 / (1 + e^{-(-3.921 + 0.900x \text{ Tretirana hipertenzija} - 0.57x \text{ Stepen stenozе} - 1.231x \text{ TCD} + 1.647x \text{ BHI\_obol} + 3.828x \text{ MRA} - 0.118x \text{ op. tehnika})})$$

Prema pragu odsecanja izbranog u modelu (Cutoff = 0,4), svaka izračunata verovatnoća 0,4 ili veća, smatra se kao DA.

### PREOPERATIVNE I POSTOPERATIVNE VREDNOST BHI

Vrednosti BHI određivane su prema opisanoj metodologiji kod svih pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW za stranu sa stenozom i bez stenozе (obolelu i zdravu stranu) posebno pre i posle operativnog tretmana. Razlike u vrednostima BHI između grupa pre operacije i posle operacije testirane su t-testom. (Tabela 9 i 10)

STRANA	GRUPA	N	SREDNJA VREDNOST	SD	p
Operisana	Nekomletan CoW	30	<b>0,617</b>	0,39	<b>0,017</b>
	Kompletan CoW	68	<b>0,879</b>	0,36	
Zdrava	Nekomletan CoW	30	1,09	0,43	0,30
	Kompletan CoW	68	1,15	0,31	

**Tabela 9.** Preoperativne vrednosti BHI kod operisanih pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW

STRANA	GRUPA	N	SREDNJA VREDNOST	SD	p
Operisana	Nekomletan CoW	30	1,01	0,39	0,15
	Kompletan CoW	68	1,09	0,36	
Zdrava	Nekomletan CoW	30	1,15	0,43	<b>0,07</b>
	Kompletan CoW	68	1,27	0,31	

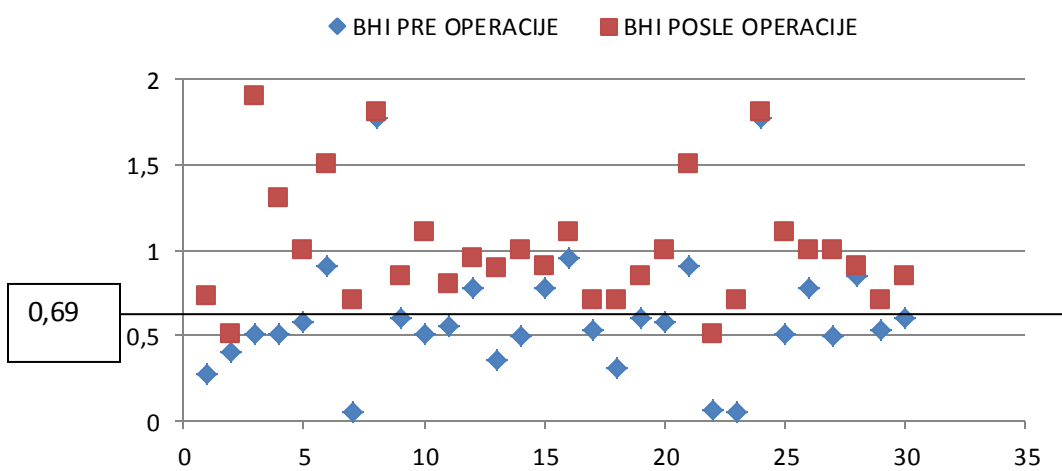
**Tabela 10.** Postoperativne vrednosti BHI kod operisanih pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW

Preoperativne vrednosti BHI za obolelu (operisanu) stranu između grupa sa kompletnim i nekompletnim CoW signifikantno se razlikuju ( $0,617 < 0,879$ ). U postoperativnim vrednostima BHI i vrednostima BHI za zdravu stranu ne postoje statistički signifikantne razlike između grupa.

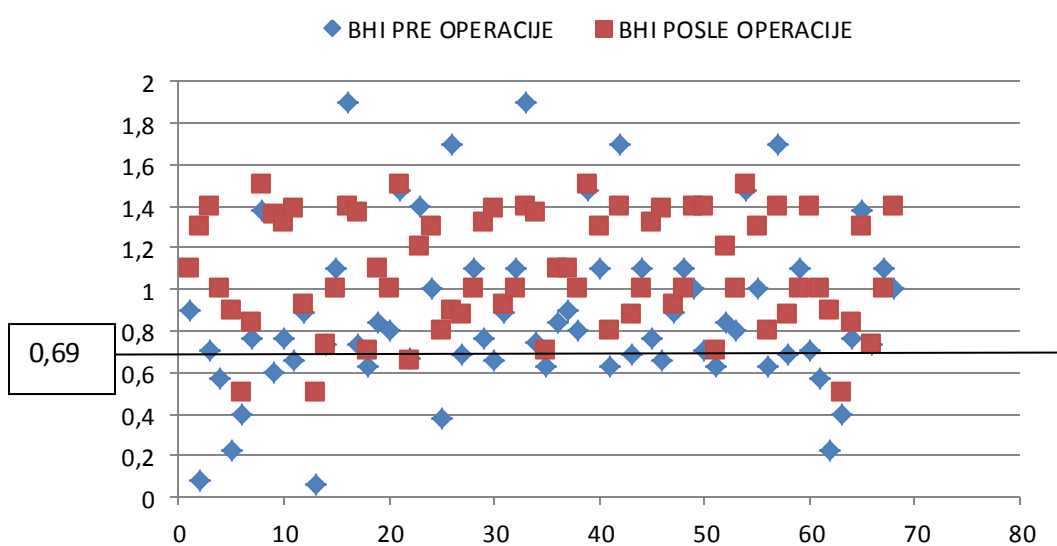
Ako se uzme u obzir da su vrednosti BHI ispod 0,69% udružene sa signifikantno povišenim rizikom od IVC, izmerene vrednosti BHI se mogu posmatrati i u odnosu na navedenu vrednost. U tom smislu vrednosti BHI se mogu podeliti na one koje su ispod i iznad predloženog „cut-off“-a pre i posleoperativnog tretmana. Procentualna zastupljenost vrednosti BHI koje su niže od vrednosti 0,69 za obolelu i zdravu stranu pre i posle operativnog tretmana prikazana je na tabeli. Za obolelu stranu dat je prikaz vrednosti grafikonom raspodele pre i posleoperativnog tretmana i u odnosu na „cut-off“ BHI < 0,69 god grupa pacijenata sa nekompletnim i kompletnim CoW. (Tabela 11, Grafik 10 i 11)

STRANA	GRUPA	PRE OPERACIJE BHI<0,69	POSLE OPERACIJE BHI<0,69	PROMENA BHI	p
Operisana	Nekomletan CoW	21 70%	2 6,7%	19 63,3%	p=0,011
	Kompletan CoW	23 34%	4 5,8%	19 28,2%	
Zdrava	Nekomletan CoW	3 10%	1 3,3%	2 6,7%	0=0,41
	Kompletan CoW	7 10%	2 3%	5 7%	

**Tabela 11.** Preoperativne i postoperativne vrednosti BHI u odnosu na graničnu vrednost 0,69 kod operisanih pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW



**Grafik 10.** Dijagram raspodele vrednosti BHI preoperativno i postoperativno za operisanu stranu u odnosu na graničnu vrednost 0,69 kod pacijenata sa nekompletnim CoW.

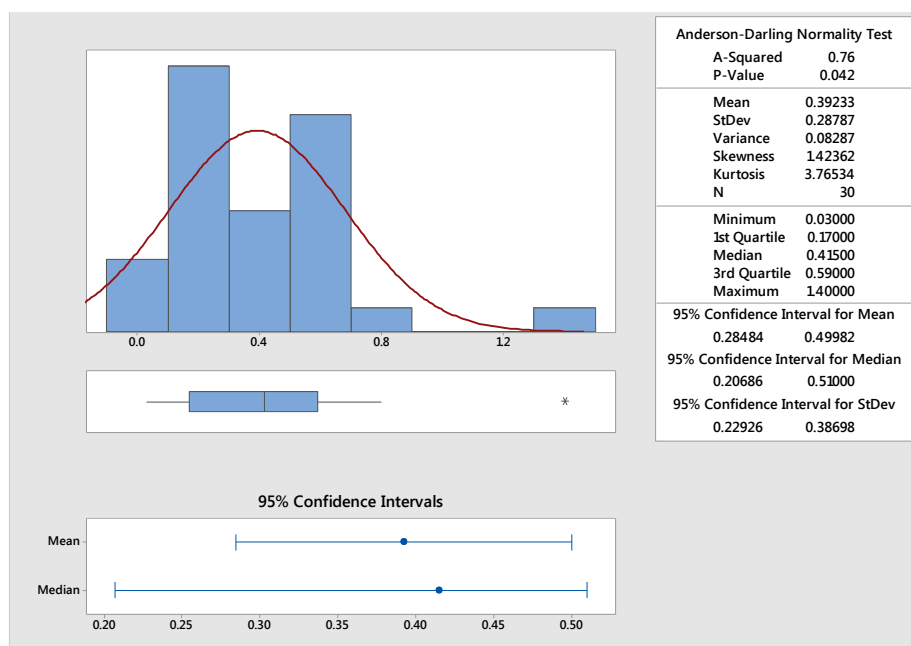


**Grafik 11.** Dijagram raspodele vrednosti BHI preoperativno i postoperativno za operisanu stranu u odnosu na graničnu vrednost 0,69 kod pacijenata sa kompletnim CoW.

Najveći procenat pacijenata sa vrednostima BHI ispod 0,69% za obolelu stranu nalazio se u grupi pacijenata sa nekompletnim CoW (70%), ali je u toj grupi i najveći procenat onih kojima je operativni tretman doveo do poboljšanja u smislu porasta vrednosti BHI iznad 0,69 i iznosio je 63,3%. Kod pacijenata sa kompletnim CoW od 34% pacijenata kod kojih su preoperativne vrednosti BHI bile manje od 0,69 poboljšanje je ustanovljeno kod 28,2% od ukupnog broja pacijenata. Ustanovljena je signifikantna razlika između navedenih grupa. Postoperativno kod svih grupa postoji nizak procenat pacijenata sa vrednostima BHI ispod 0,69.

### ANALIZA UTICAJA OPERACIJE NA VREDNOSTI BHI U GRUPAMA PACIJENATA SA KOMPLETNIM I NEKOMPLETNIM CoW – WILCOXONOVA STATISTIKA I T-TEST PAROVA

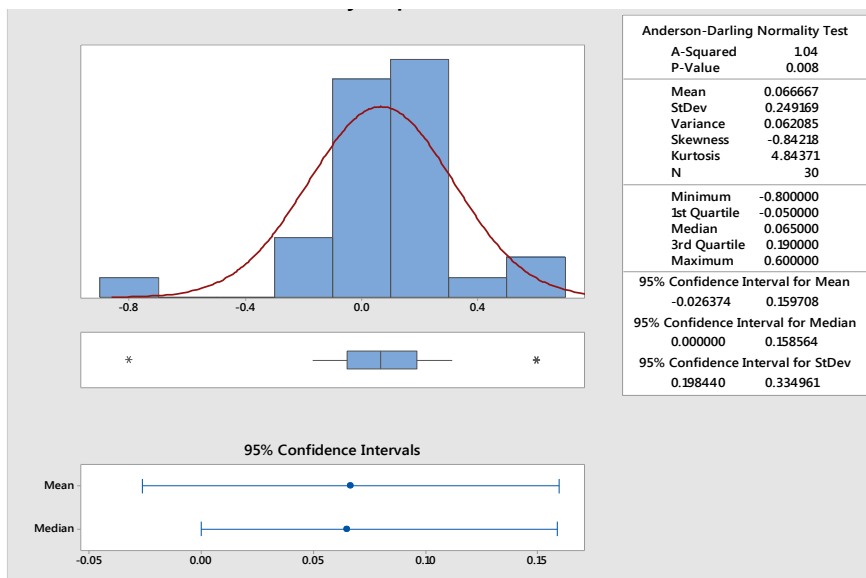
Uticaj operativnog tretmana na vrednosti BHI analiziran je pomoću Wilcoxonovog testa rangova za slučaj odstupanja od normalne raspodele i pomoću t-testa parova za slučaj normalne raspodele. Raspodela parametra ustanovljena je pomoću Anderson-Darlingovog testa normalnosti. (Grafik 12-15)



BHI RAZLIKA	N	N testirano	Wilcoxonova stat.	p	Procenjena sredina
	30	30	465,0	<b>0,000</b>	0,37

**Grafik 12** Anderson-Darlingova kriva i Wilcoxonova statistika za operisanu stranu kod pacijenata sa nekompletnim CoW

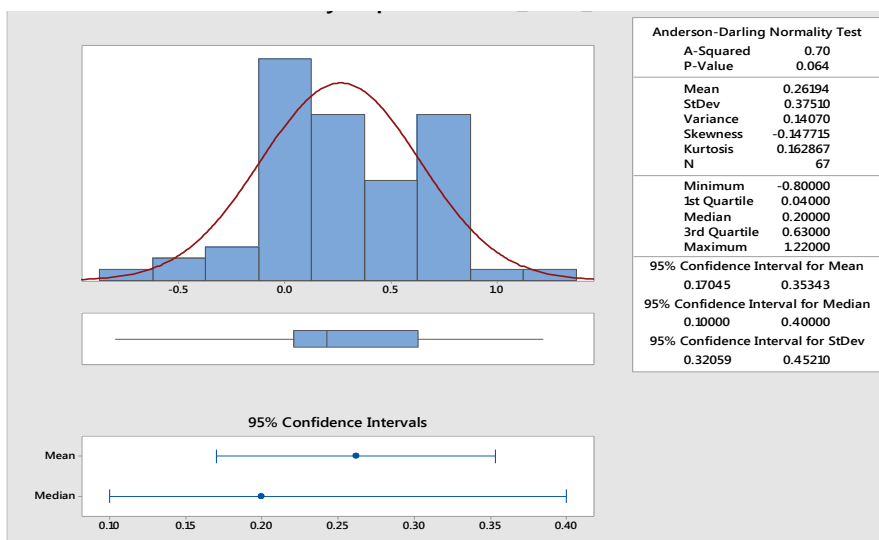
Iz navedene analize može se zaključiti da postoji značajan porast vrednosti BHI nakon operativnog tretmana za obolelu stranu kod pacijenata sa nekompletnim CoW.



BHI RAZLIKA	N	N testirano	Wilcoxonova stat.	p	Procenjena sredina
	30	24	201,0	<b>0,058</b>	0,06

**Grafik 13.** Anderson Darlingova kriva i Wilcoxonova statistika za zdravu stranu kod pacijenata sa nekompletnim CoW

Porast vrednosti BHI nakon operacije kod pacijenata sa nekompletnim CoW za zdravu stranu nije se pokazao kao statistički značajan.

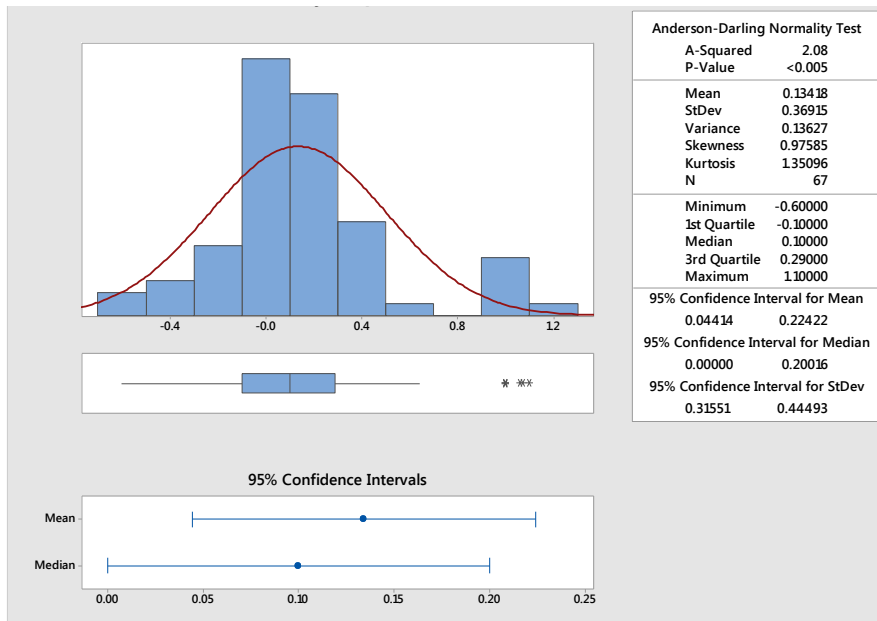


	N	Srednja vrednost	SD	SE Mean
BHI pre	68	1,141	0,390	0,047
BHI posle	68	0,879	0,397	0,048
BHI razlika	68	0,262	0,262	0,045
95% CI		0,1704	0,3534	
T test		t=5,72	p=0,000	

**Grafik 14** Anderson Darlingova kriva i t-test parova za operisanu stranu kod pacijenata sa kompletnim CoW



Ustanovljen je statistički signifikantan porast vrednosti BHI za operisanu stranu kod pacijenata sa kompletnim CoW.



BHI RAZLIKA	N	N testirano	Wilcoxonova stat.	p	Procenjena sredina
	68	61	1301,0	<b>0,011</b>	0,1000

**Grafik 15.** Anderson Darlingova kriva i Wilcoxonova statistika za zdravu stranu kod pacijenata sa kompletnim CoW

Ustanovljen je statistički signifikantan porast vrednosti BHI za zdravu stranu kod pacijenata sa kompletnim CoW.

### POREĐENJE PROMENA VREDNOSTI BHI IZMEĐU GRUPA SA KOMPLETNIM I NEKOMPLETNIM CoW - OPERISANA STRANA

Obzirom da je kod pacijenata ustanovljen značajan porast vrednosti BHI na operisanoj strani u obe ispitivane grupe pacijenata sa nekompletnim i kompletnim CoW potrebno je ustanoviti da li postoji razlika u stepenu promena između navedenih grupa, odnosno u kojoj ispitivanoj grupi operativni tretman izaziva veću promenu, a samim tim i koja ispitivana grupa od operativnog tretmana ima više koristi.

Za ovu analizu korišćena je statistička metoda ANOVA (Analysis Of VAriance) multivarijatna analiza koja procenjuje razlike između dva ili više statističkih modela. U ovom slučaju predstavljene su vrednosti BHI pre i posle operativnog tretmana, a analizirana je razlika između dva modela u odnosu na varijable „grupa“ (grupe sa kompletnim i nekompetnim CoW) i „operacija“ (uticaj operativnog tretmana na promenu vrednosti BHI). U našem slučaju korišćena je Mixed ANOVA Repeated Measures koja predstavlja metodu za analizu razlika u promenama između grupa.

## Preduslovi za primenu ANOVA

1. Eliminacija ekstremnih opservacija koja morala biti maksimalno poštedna kako bi se sačuvalo uzorak. U slučaju ispitivane grupe to je postignuto eliminacijom tri opservacije (pacijenta) nakon fitovanja prvog i drugog modela koji je koristio originalni set ulaznih podataka. Kolone SRE 1 i SRE 2 prikazuju rezidualne poređane po veličini a vrednosti su bile visoke kod pacijenata obeleženih sa 8,24 i 37. (Slika 9)

Grupa	Pacijent	BHI_obol_pre	BHI_obol_posle	BHI_zdrava_pre	BHI_zdrava_posle	SRE_1	SRE_2
0	8	1.77	1.80	1.95	1.90	2.93	2.07
0	24	1.77	1.80	1.95	1.90	2.93	2.07
1	45	1.90	1.40	1.00	1.40	2.59	.68
1	62	1.90	1.40	1.10	1.40	2.59	.68
1	71	1.70	1.40	1.50	1.30	2.08	.68
1	86	1.70	1.40	1.50	1.30	2.08	.68
1	55	1.70	.90	1.60	1.70	2.08	-.64
1	50	1.47	2.14	1.00	2.00	1.50	2.63
1	68	1.47	2.14	1.00	2.00	1.50	2.63
1	83	1.47	2.14	1.00	2.00	1.50	2.63
1	52	1.40	1.20	1.30	1.00	1.32	.15
1	77	1.28	2.20	2.10	2.20	1.27	3.05

Slika 9. Prikaz reziduala nakon fitovanja – eliminacija ekstremnih opservacija

2. Normalnost ulaznih podataka testirana je Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk, testovima za koje se dobija odstupanje je podnošljivo za veće uzorke. (Tabela 12)

	GRUPA	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		statistic	df.	sig	statistic	df.	sig
BHI op. pre	Nekompl.	0,164	28	<b>0,053</b>	0,936	28	<b>0,087</b>
	Kompl.	0,138	67	<b>0,003</b>	0,932	67	<b>0,001</b>
BHI op. posle	Nekompl.	0,185	28	<b>0,015</b>	0,906	28	<b>0,016</b>
	Kompl.	0,165	67	<b>0,000</b>	0,901	67	<b>0,000</b>

Tabela 12. Testiranje normalnosti ulaznih podataka

3. Testirana je homogenost varijansi i kovarijansi. Odstupanje od normalnih vrednosti je bila posledica nejednakih grupa (30 i 68 ispitanika). (Tabele 13 i 14)

	F	df1	df2	sig.
BHI oper. pre	4,138	1	92	<b>0,045</b>
BHI oper. posle	1,862	1	92	0,176

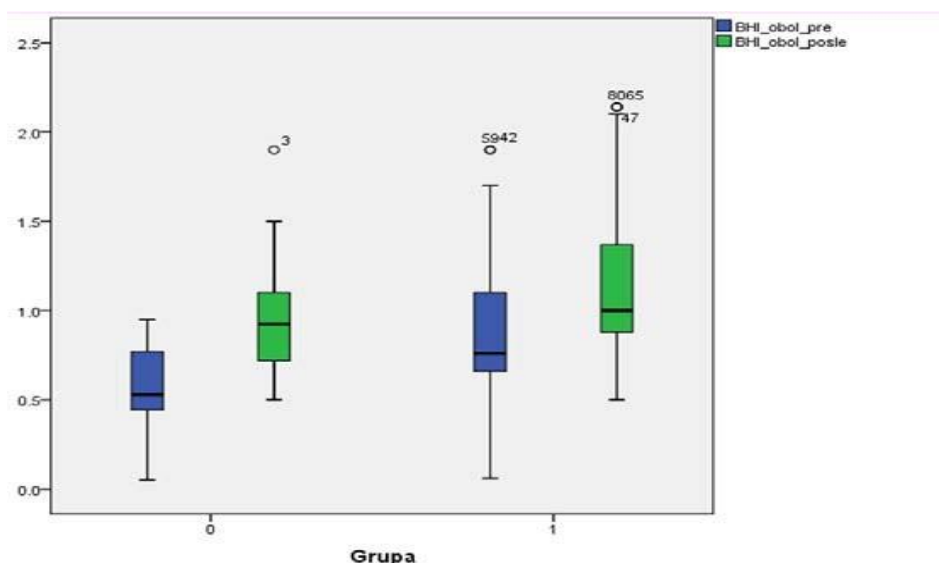
Tabela 13. Leveenov test jednakosti varijansi pre i posle operacije

Box's M	7,804
F	2,523
df1	3
df2	<b>53803,33</b>
sig.	<b>0,056</b>

**Tabela 14.** Box-ov test kovarijansi za uzorak

- Sferičnost pomoću Mauchly – testa pozitivna pošto postoji samo jedna kolona sa razlikama.

Nakon korekcije uzorka isti je prikazan grafički. I dalje su postojale ekstremne vrednosti, ali su umanjene. (Grafik 16)



**Grafik 16.** Prikaz uzorka nakon obrade: vrednosti pre i posle op. kod obe grupe pacijenata

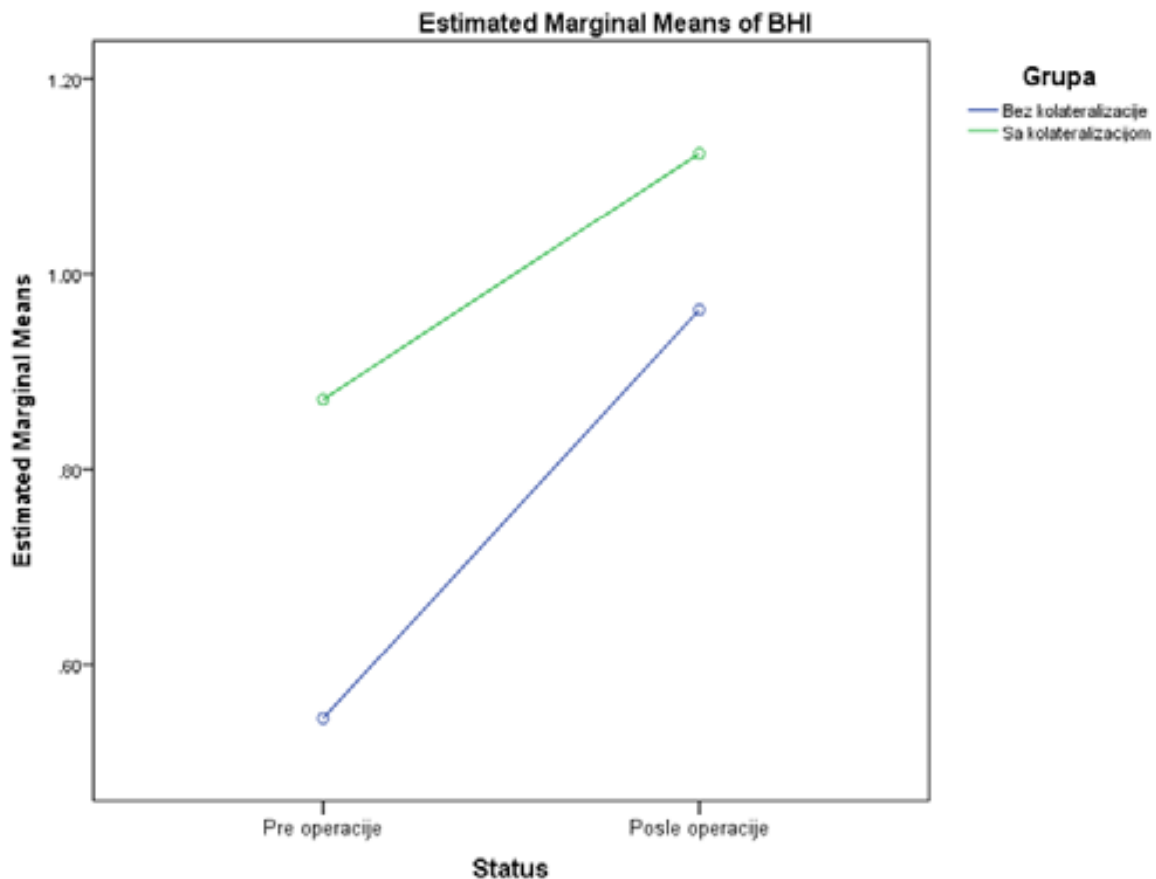
#### Testiranje interreakcije između grupa.

Podrazumeva utvrđivanje postojanja interreakcije između „statusa“-uticaj operacije unutar grupe ii „grupe“ - faktora između grupa. (Tabela 15)

	Tip III suma kvadrata	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijalni η <sup>2</sup>
<b>STATUS</b>	4,415	1	4,415	74,065	<b>0,000</b>	0,446
	4,415	1	4,415	74,065	0,000	0,446
	4,415	1	4,415	74,065	0,000	0,446
	4,415	1	4,415	74,065	0,000	0,446
<b>STATUS * GRUPA</b>	0,272	1	0,272	4,557	<b>0,035</b>	0,047
	0,272	1	0,272	4,557	0,000	0,047
	0,272	1	0,272	4,557	0,000	0,047
	0,272	1	0,272	4,557	<b>0,035</b>	0,047

**Tabela 15.** Prikaz signifikatosti uticaja operacije „STATUS“ i kompletnosti CoW „GRUPA“

Ustanovljena je statistički značajna interakcija između potpunosti CoW i operacije i njihov uticaj na nivo BHI,  $F(1,92) = 4.557$ ,  $p = .035$ ,  $\eta^2 = .047$ . Registrovan je značajniji porast vrednosti BHI za grupu sa nekompletnim CoW („bez kolateralizacije“) u odnosu na grupu sa kompletnim CoW („sa kolateralizacijom“). Razlika se pokazala kao statistički signifikantna za vrednost  $p=0,035$ . Dakle operativni tretman je u većoj meri delovao na grupu sa nekompletnim CoW. (Grafik 17)



**Grafik 17.** Prikaz promena BHI nakon operacije za grupe sa kompletnim i nekompletnim CoW

Obzirom da je reč o multivarijantnoj analizi prikazani su prosti glavni efekti za „grupu“ i „status“: menjanje nivoa „Statusa“ (operacije) uz održavanje fiksne „grupe“ (kompletnost CoW) i suprotno menjanje nivoa „grupe“ uz održavanje fiksnog „statusa“.

1. Ispitivanje prostih glavnih efekata za „grupu“ pre operacije (kompletna i nekompletna CoW) (Tabela 16 i 17)

	Type III suma kv.	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijalni $\eta^2$
<b>Corrected model</b>	2,097	1	2,097	16,208	0,000	0,150
<b>intercept</b>	39,492	1	39,492	305,214	0,000	0,768
<b>grupa</b>	2,097	1	2,097	16,208	<b>0,000</b>	<b>0,150</b>

**Tabela 16.** Ispitivanje prostih glavnih efekata za kompletnost CoW („Grupu“) pre operacije

Na osnovu tabele, konstatovano je da postoji statistički značajna razlika između BHI dve Grupe pre operacije,  $F(1, 94) = 16,208$ ,  $p < 0,001$ , parc.  $\eta^2 = 0,150$  što je ustanovljeno i predhodnim t-testom parova ali bez vrednosti parc.  $\eta^2$ .

	Type III suma kv.	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijalni $\eta^2$
Corrected model	0,506	1	0,506	4,134	0,045	0,043
intercept	85,681	1	85,681	700,482	0,000	0,000
grupa	0,506	1	0,506	4,134	<b>0,045</b>	<b>0,043</b>

**Tabela 17.** Ispitivanje prostih glavnih efekata za kompletnost CoW („Grupu“) posle operacije

Na osnovu tabele konstatovano je da postoji statistički značajna razlika između dve grupe u nivou BHI posle operacije,  $F(1, 94) = 4,134$ ,  $p < 0,05$ , parc.  $\eta^2 = 0,043$ . Poređenjem  $\eta^2$  za Status pre i posle operacije, ustanovljeno je da je efekat Grupe bio značajno manji posle operacije. Ova interakcija nije se mogla prikazati t-testom koji ne uzima u obzir model kretanja BHI u odnosu na operaciju

- Ispitivanje prostih glavnih efekata za „Status“ - ispitivanje promene srednje vrednosti nivoa BHI između dve karakteristične vremenske tačke – Pre operacije i Posle operacije, a da pri tom faktor između grupa ostaje fiksiran – najpre na nivou sa kompletnim CoW, a potom na nivou sa nekompletnim CoW. (Tabela 18 i 19)

		Type III suma kv	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijal $\eta^2$ .
Status	Sphericity Assumed	2.449	1	2.449	62,3	<b>0,000</b>	<b>0,698</b>
	Greenhouse-Geisser	2.449	1	2.449	62,3	0,000	0,698
	Huynh-Feldt	2.449	1	2.449	62,3	0,000	0,698
	Lower-bound	2.449	1	2.449	62,3	0,000	0,698

**Tabela 18.** Ispitivanje prostih glavnih efekata za operaciju („Status“)pre operacije

Na osnovu tabele konstatovan je statistički značajan uticaj Statusa (tj. operacije) na nivo BHI za Grupu sa nekompletnim CoW,  $F(1, 27) = 62,318$ ,  $p < 0,0005$ , parc.  $\eta^2 = 0,698$ . Isto je i predhodno ustanovljeno Wilcoxonovom statistikom rangova ali bez vrednosti parc.  $\eta^2$ .

		Type III suma kv.	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijal $\eta^2$
Status	Sphericity Assumed	2.095	1	2.095	30,7	<b>0,000</b>	<b>0,321</b>
	Greenhouse-Geisser	2.095	1	2.095	30,7	0,000	0,321
	Huynh-Feldt	2.095	1	2.095	30,7	0,000	0,321
	Lower-bound	2.095	1	2.095	30,7	0,000	0,321

**Tabela 19.** Ispitivanje prostih glavnih efekata za operaciju („Status“) posle operacije

Na osnovu tabele konstatovan je statistički značajan uticaj Statusa (tj. operacije) na nivo BHI za Grupu sa kompletnim CoW,  $F(1, 65) = 30,788$ ,  $p < 0,0005$ , parcijalno  $\eta^2 = 0,321$ . isto je potvrđeno i predhodnim t-testom parova, ali bez vrednosti parc  $\eta^2$ .

Treba napomenuti da je parcijalni  $\eta^2$  standardizovani faktor kojima se porede efekti (što je veći parc. eta kvadrat efekat je veći) i koristi se u meta analizama (poređenje između uzoraka različitih veličina). Ova veličina omogućava da se dobijeni rezultati koriste i u narednim istraživanjima sa istim dizajnom. Dakle, operacija je dala statistički značajan efekat kod obe Grupe, pri čemu je efekat operacije („Statusa“) bio veći kod Grupe bez kolateralizacije.

#### **POREĐENJE PROMENA VREDNOSTI BHI IZMEĐU GRUPA SA KOMPLETNIM I NEKOMPLETNIM CoW - ZDRAVA STRANA**

Na isti način na koji je izvedena statistička analiza vrednosti BHI za operisanu stranu izvedena je analiza promena BHI i za zdravu stranu i razlike između grupa. Obzirom da je operisana strana od većeg interesa u ovom radu, prikazani su samo skraćeni rezultati analize za zdravu stranu. (Tabele 20 i 21 i Grafik 18)

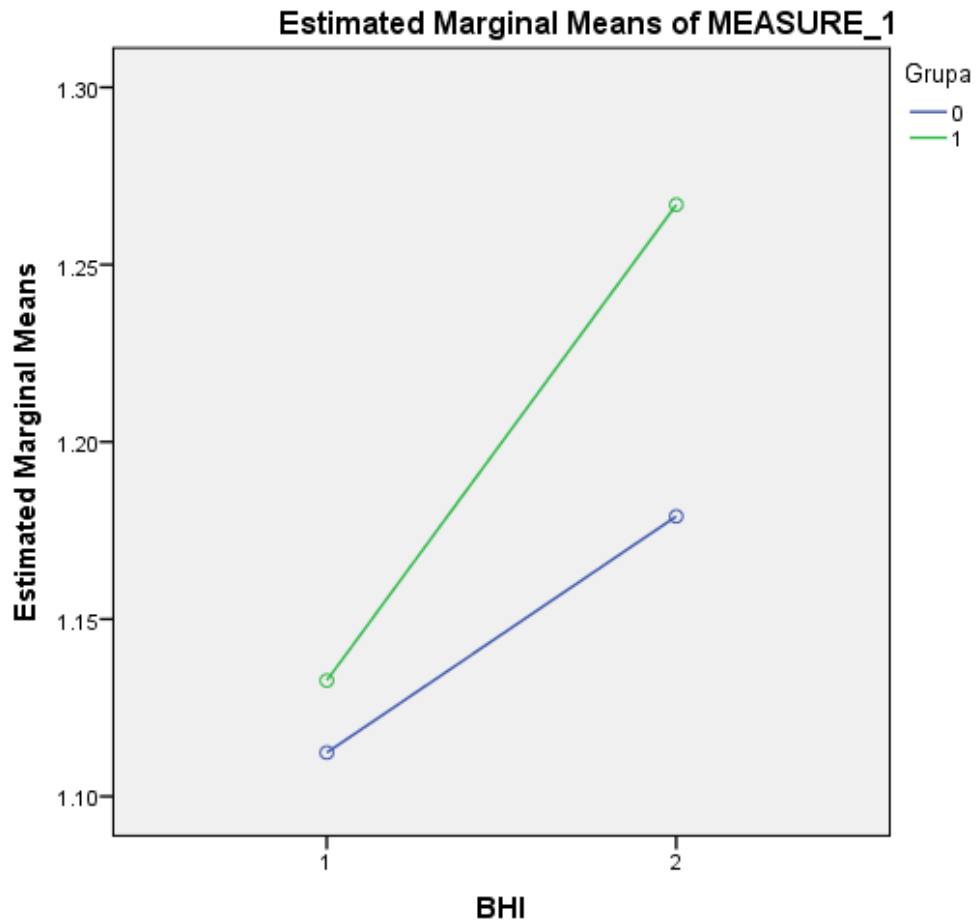
	BHI	Type III suma kv.	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijalni $\eta^2$
<b>Status</b>	<b>Linear</b>	.418	1	.418	<b>7.357</b>	<b>.008</b>	0,072
<b>Status* Grupa</b>	<b>Linear</b>	.047	1	.047	.831	<b>.364</b>	0,009
<b>Error(Stat)</b>	<b>Linear</b>	5.397	95	.057			

**Tabela 20.** Ispitivanje prostih glavnih efekata unutar grupe i interreakcija između „grupe“ i „statusa“ odnosno operativnog tretmana i kompletnosti CoW

	Type III suma kv.	df	Srednji kvadrat	F	Sig.	Parcijalni $\eta^2$
<b>Intercept</b>	227,984	1	227,984	<b>807,121</b>	<b>0,000</b>	0,895
<b>Grupa</b>	0,121	1	0,121	0,430	<b>0,514</b>	0,005
<b>Error</b>	26,834	95	0,282			

**Tabela 21.** Ispitivanje prostih glavnih efekata između „grupa“ sa kompletnim i nekompletnim CoW

Na osnovu podataka iz tabela zaključuje se da postoji signifikantna razlika u vrednostima BHI pre i posle operacije u obe grupe, ali ne i razlika između grupa pacijenata sa kompletnim i nekompletnim CoW kao i da ne postoji signifikantna razlika između promena u grupama pod uticajem operativnog tretmana. Operativni tretman doveo je do značajnog porasta BHI u obe grupe što predhodna analiza Wilcoxonovom statistikom rangova nije pokazala za grupu pacijenata sa nekompletnim CoW.



**Grafik 18.** Promena BHI za zdravu stranu pre i posle operacije u grupama sa nekompletnim CoW (0) i kompletnim CoW (1)

Iako kod pacijenata sa kompletnim CoW postoji izraženiji porast vrednosti BHI posle operacije, nije nađena statistički signifikantna razlika u odnosu na grupu pacijenata sa nekompletnim CoW.

# DISKUSIJA

## RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je na osnovu nalaza 3D TOF MRA zastupljenost varjeteta Vilisovog poligona sa kompletnom prednjom i zadnjom kolateralizacijom kod pacijenata sa karotidnom bolesti iznosi 63% i da je ta procentualna zastupljenost veća u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika koji nemaju ekstrakranijalnu karotidnu stenozu i za koju je zastupljenost kompletnog Vilisovog poligona oko 41%. Celovitost Vilisovog poligona u zdravoj populaciji iznosi prema literaturnim podacima između 30 i 50% CoW bez razlike u odnosu na dobne grupe, a kod pacijenata sa karotidnom bolesti udeo celovitog CoW iznosi 55-65%. (101) Razlog za nekompletnost CoW su hipoplazija ili aplazija arterija koje ga sačinjavaju, a sa napredovanjem aterosklerotske bolesti dolazi do njihove stenozе i okluzije što potvrđuje i 3D TOF MRA analiza dijametra i prohodnosti kolaterala unutar CoW kod pacijenata različitih starosnih grupa. (102) Kod pacijenata kod kojih postoji uredan protok na karotidnim i vertebralnim arterijama kolaterale CoW najčešće nisu aktivne što se može ustanoviti metodama intrakranijalnog „imaging“-a (MRA) i transkranijalnim doplerom (TCD) uz visok stepen korelacije u nalazima ove dve metode. Samo kod oko 35-50% populacije odgovarajuće starosti kolaterale CoW su u potpunosti razvijene i kod takvih osoba smanjenje protoka na jednoj karotidnoj arteriji (npr okluzija ili ligatura) bilo bi praćeno manjim hemodinamskim poremećajem, a samim tim i manjim rizikom od značajnijeg neurološkog deficita. Kod preostale populacije CoW predstavlja rezervu čija aktivacija zavisi od potencijala sačinjavajućih arterija da povećaju protok (bitan faktor je zahvaćenost kolaterala aterosklerotskim procesom) i od brzine kojom se smanjuje protok i napreduje ekstrakranijala karotidna okluzivna bolest. Kod pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom signifikantnom stenozom ustanovljeno je ne samo postojanje kolateralnog krvotoka već i veći dijametar kolaterala što govori u prilog adaptacije CoW na promenjenu hemodinamiku usled karotidne stenozе odnosno okluzije, što se naziva i remodeling. U slučaju progresije unilateralne karotidne okluzivne bolesti presudna je prednja kolateralizacija (ACA1,AcomA) koju sačinjavaju arterije konstatnijeg dijametra, a u slučaju obostrane karotidne okluzivne bolesti razvija se zadnja kolateralizacija (ACP1,AcomP) sa dotokom iz vertebrobazilarnog arterijskog sliva. Čeće pojavljivanje varijeteta CoW sa kompletnom kolateralizacijom kod pacijenata sa prisutnom ekstra-kranijalnom karotidnom stenozom koji se podvrgavaju hirurškom tretmanu objašnjava se na dva načina: prvi je postepena stimulacija arterija CoW da usled smanjenja dotoka razviju kolateralni protok, a drugi je „prirodna selekcija“ pacijenata sa razvijenom kolateralizacijom unutar CoW da imaju manji stepen neurološkog oštećenja, a samim tim se i pre kvalifikuju za hirurški tretman.

Uzimajući u obzir značaj kolateralne cirkulacije u ekstrakranijalnoj karotidnoj bolesti očekivala bi se ubedjiva korelacija između pojave ishemijskih moždanih lezija ili neuroloških



simptoma i nekompletnosti CoW. Nisu sva predhodna istraživanja potvrdila ovu vezu. Naprotiv u nekima od njih nije ustanovljeno statistički značajno češće pojavljivanje nekompletnog CoW kod simptomatske karotidne stenozе. (103) U pojedinim istraživanjima ustanovljeno je da je pojavljivanje ishemijskih lezija, a posebno hemdinamskih infakta tipa watershed udruženo sa manjim dijametrom prednjih i zadnjih kolateralala ili njihovom okluzijom. (100) U retkim randomiziranim kontrolisanim studijama ustanovljen je protektivni efekat prisustva kolateralizacije unutar CoW kod pacijenata sa simptomatskom karotidnom stenozom na medikamentoznom tretmanu, kao i kod hirururški tretiranih pacijenata perioperativno i za period praćenja od dve godine. Prema Hendersonu (104) koji je analizirao morfologiju CoW u NASCET populaciji, procena postojanja kolateralnog puta bila je izvedena na osnovu angiografije kod 2885 pacijenata i nađeno je postojanje aktivnih kolateralala kod manje od 10% ispitanika. Najveći rizik od fatalnog ipsilateralnog moždanog udara (13%) imali su medikamentozno tretirani pacijenti bez znakova kolateralnog protoka, najniži rizik od 0,7% hirururški tretirani sa razvijenim kolateralama.

Prema pojedinim autorima prekid kontinuiteta u prednjoj kolteralizaciji predstavlja izolovani faktor rizika za pojavu moždane ishemije čak i bez prisustva ekstrakranijalne karotidne bolesti (sindrom A1 hipolazije). (105) Prekid u zadanjoj kolteralizaciji odražava na hemodinamiku samo u slučaju postojanja karotidne okluzivne bolesti. (106)

U ovom istraživanju, ustanovljena je ubedljiva statistička povezanosti između pojave neurološkog deficita ili nemog moždanog infarkta i prekida u prednjim ili ipsilateralnim zadnjim kolateralama CoW kod pacijenata sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti koji se podvrgavaju hirururškom tretmanu. Uzimajući u obzir predhodna istraživanja i polaznu eliminaciju pacijenata sa dubokim neurološkim deficitom, velikim infarktним zonama i ekstenzivnim promenama na intrakranijalnim segmentima ICA i cerebralnim arterijama, kod kojih se očekuje još češće pojavljivanje prekida u kolateralizaciji unutar CoW, visok stepen statističke signifikantnosti je pomalo iznenađujuć.

Iz navedenog bi se mogao izvesti zaključak da je nekompletan CoW faktor rizika za pojavu neuroloških simptoma i moždane ishemije kod pacijenata sa signifikantnom stenozom ACI odnosno da doprinosi njihovom češćem pojavljivanju. Od posebnog interesa su oni pacijenti kod kojih je postoji prekid u prednjim ili zadnjim kolateralama CoW, a koji nisu razvili ishemijske moždane lezije ili neurološke simptome. Takvih asimptomatskih pacijenata u retrospektivnom delu ovog istraživanja bilo je 25% odnosno oni su činili 12% ukupnog broja tretiranih pacijenata.

Ovi rezultati vodili su postavljanju naredne hipoteze da asimptomatski pacijenti sa nekomletnom CoW imaju povišen rizik za pojavu neurološkog deficita, te da bi takvi pacijenti od hirururškog tretmana imali i najviše koristi. Hirururški tretman izveden kod asiptomatskog pacijenta predstavlja primarnu prevenciju pre nastajanja neurološkog deficita.

## PROSPEKTIVNA STUDIJA

### DEMOGRAFSKI PODACI I FAKTORI RIZIKA

Rezultati istraživanja su pokazali značajno veći udeo muške populacije u ispitvanim pacijentima kao i da je najveći broj operisanih bio 60-70 godina starosti. Ovakvi rezultati nisu izraz rasprostranjenosti cerebrovaskularne bolesti u opštoj populaciji, već posledica selekcije pacijenata. Kod asimptomatskih pacijenata operativni tretman nema prednost u odnosu sa optimalni medikamentozni tretman kod osoba ženskog pola i starijih od 75 godina, te takvi pacijeni najčešće nisu ni indikovani za operativni tretman i nisu se našli u ovom istraživanju.

Analiza faktora rizika ukazala je na njihovu ravnomernu zastupljenost u obe ispitivane grupe bez statistički značajnih razlika. Razmatrani su oni faktori rizika čiji je značaj ustanovljen u najznačajnijim multicentričnim studijama (Framinghamska studija) i koji su navedeni u međunarodnim vodičima i nacionalnom vodiču za tretman cerebrovaskularne bolesti (38, 39, 40)

Hipertenzija je faktor rizika sa najvećim uticajem na cerebrovaskularnu bolest i rizik od cerebrovaskularnog insulta obzirom na rasprostranjenost u opštoj populaciji. Porast od 10mmHg sistolnog pritiska povećava rizik od ishemijskog moždanog udara za 42%, a porast dijastolnog pritiska za 5-7,5-10 mmHg povećava rizik od ishemijskog moždanog udara 34-46-56%. Vrednosti 160/90mmHg smatraju se značajnim za razvoj aterosklerotskih komplikacija, porast rizika od ishemijskog i hemoragijskog insulta i kardiovaskularnih komplikacija i zahtevaju energičan antihipertenzivni tretman. (107) Prema Framingham studiji koja je na analizirala uticaj pojedinih faktora rizika i sama antihipertenzivna terapija nosi određeni rizik, ali 3-4 puta manji u odnosu na rizik od neregulisane tenzije i navedenih vrednosti krvnog pritiska. (60)

Obzirom da su ovim istraživanjem bili obuhvaćeni samo asimptomatski pacijenti koji se tretiraju operativno, preoperativna priprema podrazumevala je i obaveznu korekciju faktora rizika, pre svega neregulisane hipertenzije, te su preoperativne vrednosti tenzije kod većine operisanih pacijenata (81%) bile ispod 140/90mmHg. Približno 70% pacijenata koristilo je neki od antihipertenziva. Najčešće korišteni bili su iz grupe ACE inhibitora u 51% slučajeva u skladu sa preporukama i rezultatima HOPE studije, a korišćeni su i beta blokatori, diuretici, Ca antagonisti i drugi lekovi. (108-111)

Hiperlipoproteinemija ustanovljena je na osnovu uzimanja statina ili povišenih vrednosti LDL holesterola preko 3,5mmol/l. Redukcija LDL holesterola za 10% smanjuje rizik ishemijskog moždanog udara za 15%. Iznenadjuće nizak procenat pacijenata u ovom istraživanju uzima statine (27%) što se može smatrati propustom u tretmanu, obzirom da dvostruko veći broj pacijenata sa asimptomatskom karotidnom stenozom ima dijagnozu hiperlipoproteinemije (62%) (35% ne uzima statine a ima patološki lipidogram). I pored toga perioperativni akutni koronarni sindrom održava se na niskom nivou (1,05%). Obzirom na ustanovljen povoljni

efekat uzimanja statina u odnosu na smanjivanje perioperativnih kardovaskularnih komplikacija, a verovatno i cerebrovaskularnih komplikacija i postoperativne restenoze, kod svih pacijenata iz ove studije je perioperativno uvedena terapija statinima koja je nastavljena i nakon otpusta i tokom celokupnog perioda praćenja. (61, 62)

Dijabetes mellitus i insulinska rezistencija (sindrom X) povećavaju rizik od ishemijskog moždanog udara 2-5 puta. (63) Kontrola glikemije i nivoa HbA1C nije se pokazala efikasnom u prevenciji CVI kod diabetes mellitusa tip II, ali u slučaju akutnog moždanog udara značajno utiče na prognozu. Agresivni tretman hipertenzije kod dijabetičara ima značajan efekat u smanjenju rizika od moždanog udara. (64) U ovom istraživanju diabetes mellitus je bio prisutan kod 37% pacijenata što odgovara rezultatima drugih studija (28-43%), a tri puta više je u odnosu na populaciju iste dobi. (112)

Srčana oboljenja koje doprinose većem riziku od moždanog udara su ishemijska bolest srca (angina pectoris, stanje nakon akutnog infarkta miokarda), hipertrofija srca, poremećaji ritma, valvularne bolesti. Neka od navedenih stanja izraz su generalizovane ateroskleroze a neka utiču na rizik od kardioembolijskih komplikacija. Kod pacijenata sa ekstrakranijalnom cerebrovaskularnom bolesti koronarna bolest javlja se u 25-37% slučajeva, a u ovom istraživanju javila se kod 28,5% pacijenata. (67) Simptomatska klinički značajna periferna okluzivna bolest (predhodni ili planirani operativni tretman) bila je prisutna kod 11,2%, a verovatno je i rasprostranjenija u subkliničkom obliku (prema predhodnim istraživanjima iznosi 20-32%). (66) Hipertrofija miokarda prema Framingamskoj studiji nosi najveći pojedinačni rizik za pojavu cerebralnog ishemičkog insulta (2,3%), a učestalost u ispitanoj populaciji iznosila je 22%. (60)

Primena antiagregacione terapije aspirinom, tiklopidinom ili klopidogrelom indikovana je kod svih pacijenata sa cerebrovaskularnom bolesti, a posebno kao mera primarne i sekundarne prevencije u karotidnoj bolesti. Iznenaduje činjenica da kod 30% pacijenta preoperativno nije bila primenjivana antiagregaciona terapija i kod tih pacijenata antiagregaciona terapija klopidogrelom bila je uvedena najmanje nedelju dana pre operacije i nastavljena postoperativno za ceo period praćenja. Dvojna antiagregaciona terapija aspirinom i klopidogrelom ima prednost u odnosu na tretman pojedinačnim lekom zbog neadekvatnog efekta ili rezistencije koja postoji kod pojedinaca na jedan od antiagregacionih lekova. Dvojna terapija indikovana je kod simptomatskih pacijenata tri meseca nakon neurološkog događaja i kao najbolji medikamentozni tretman - alternativa za operaciju kod rizičnih bolesnika. Postoje dokazi o prednosti postoperativne primene dvojne antiagregacione terapije, ali u ovom istraživanju operisanim pacijentima nastavljena je postojeća antiagregaciona terapija, uvođena pojedinačna terapija klopidogrelom ili dvojna antiagregaciona terapija pri čemu je odluku o tome donosio ordinirajući lekar. (68)

## **STEPEN STENOZE I MORFOLOGIJA PLAKA**

Iako se stenoza preko 70% smatra hemodinamski značajnom zbog značajnog pada protoka distalno od suženja, predhodna istraživanja su pokušala da ustanove da li dalja stratifikacija stepena stenozе utiče na rizik od moždanog udara. (113) U većini studija je pokazano da stenoza iznad 85% može biti praćena smanjenom cerebrovaskularnom rezervom, što je ustanovljeno i u ovom istraživanju. Ipak najznačajnija prospektivna studija ACSRS nije ustanovila da stepen stenozе utiče na povišen rizik moždanog udara. (114) Razlog za to leži u povećanom udelu asimptomatske subokluzije (ili hemodinamske okluzije „near occlusion“) kod onih pacijenata kojima je prema DUS ustanovljen veći stepen stenozе (na primer kod >90% stenozе 30% pacijenata ima hemodinamsku okluziju). Pacijenti sa hemodinamskom okluzijom, kontradiktorno, sa manjim su rizikom moždanog udara. Za diferencijaciju ključna je DSA metoda iako i ona nosi rizik neuroloških i major komplikacija od 1%. U ovom istraživanju stepen stenozе procenjen je na osnovu DUS i MRA, a udeo stenozа 70-84% i 85-99% bio je ravnomeran u obe grupe bez statistički značajnih razlika.

Kritična morfologija plaka smatra se značajnim faktorom rizika za pojavu neuroloških simptoma kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata. (115) Nestabilan plak prema modifikovanoj Grey-Wealeu skali (tip I i II) i egzulcerisan plak mogu se smatrati kritičnim prema morfologiji. Takav plak je podložniji pucanju, trombozi, arterio-arterijskoj embolizaciji usled povećane proteolitičke aktivnosti makrofaga, taloženja penastih ćelija, mehaničkog stresa na mestu turbulentnog toka krvi. Kod jedne trećine asimptomatskih pacijenata sa značajnom karotidnom stenozom prema literaturnim podacima postoji nalaz nestabilnog plaka prema navedenim kriterijumima. (116) Za procenu morfologije plaka koristi se nalaz DUS i beskontrastne MRA, kako je to bio slučaj i u ovom istraživanju. Procentualni udeo kritične morfologije plaka kod asimptomatskih pacijenata koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem bio je u skladu sa literaturnim podacima (32%) i nije se značajno razlikovao između posmatranih grupa. (116) ACSRS (Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke) izdvaja asimptomatske pacijente sa kritičnom morfologijom plaka i pacijente sa nemim možanim infarktima kao pacijente povišenog rizika od ishemijskog moždanog udara. (114) Pacijenti sa nemim moždanim infarktima su bili isključeni iz ovog istraživanja.

## **PREOPERATIVNI NALAZ CEREBROVASKULARNE REAKTIVNOSTI**

Cerebrovaskularna reaktivnost odnosi se na rezidualni kapacitet adaptacije intrakranijalnih krvnih sudova. Kod ekstrakranijalne karotidne bolesti pad protoka distalno od stenozе pod uticajem autoregulatornih mehanizama teži da se kompenzuje kroz maksimalnu vazodilataciju distalnih (cerebralnih) krvnih sudova (ACM). Dalja stimulacija vazodilatacije (hipoksija, hiperkapnija, intravenska administracija acetazolamida i sl) ne dovodi do očekivane reakcije jer su cerebralni krvni sudovi već maksimalno dilatirani kao i stepen ekstrakcije kiseonika iz krvi. Niska vazoreaktivnost u isto vreme znači i nisku vaskularnu rezervu. Ovo stanje naziva se još i „mizerna perfuzija“. (118) Iscrpljivanje autoregulatornog mehanizma vodi do hipoperfuzije hemisfere i oštećenja moždanog tkiva.

Vilisov poligon kao glavni kolateralni put iznadju velikih krvnih sudova koji alimentiraju mozak, igra značajnu ulogu u održavanju cerebralnog protoka u ekstrakranijalnoj karotidnoj bolesti. (101,103) Njegova patentnost je preduslov da se protok iza karotidne stenozе kompenzuje i pre nego što se uključe autoregulatorni mehanizmi. Od sistemskih faktora koji deluju na autoregulatorni kapacitet možane cirkulacije najznačajniji je dijabetes, obzirom na postojanje hroničnog oštećenja vazomatora zbog vegetativne neuropatije i organskih promena na krvnim sudovima. Zastupljenost dijabetesa (insulin nezavisnog i sekundarno insulin zavisnog) bila je ravnomerna u obe grupe pacijenata i nije značajno uticala na vrednosti BHI.

U ovom istraživanju celovitost Vilisovog poligona pokazala se kao značajan faktor koji utiče na vazoreaktivnost i cirkulatornu rezervu moždane cirkulacije. Kod pacijenata kod kojih prema MRA nalazu nisu postojale adekvatne kolaterale izmedju obolele strane i posterioarne odnosno prednje kontralateralne cirkulacije, cirkulatorna rezerva bila je značajno manja (BHI=0,62) i u odnosu na kontralateralnu stranu (BHI=1,09) i u odnosu na one pacijente kod kojih je MRA nalaz ukazivao na celovitost kolaterala CoW (BHI=0,88). Vrednosti BHI kod grupe pacijenata sa nekompletnim CoW, imale su tendenciju da budu niže od granične vrednosti 0,69. U našem istraživanju 72% pacijenata sa nekompletom kolateralizacijom unutar CoW imalo je BHI ispod kritične vrednosti, za razliku od 29% pacijenata sa kompletnim CoW. Vrednosti BHI za kontralateralnu (zdravu) stranu (1,09 i 1,15) bile su nešto niže od vrednosti koje su utvrđene kod pacijenta iste starosne dobi koji nemaju karotidnu bolest (vrednosti BHI 1,13-1,33). (28) Ovakvi rezultati u skladu su sa podacima drugih istraživanja prema kojima niska vazoreaktivnost korelira sa izostankom kolateralizacije unutar CoW. (48,119) Pri tome su korišćene različite metode određivanja vazoreaktivnosti, a za procenu morfologije CoW poligona korišćena je MRA. (120) Iako neusaglašeni po pitanju značaja određenog kolateralnog puta u održavanju normalne moždane autoregulacije, ističe se značaj prednjeg kolateralnog segmenta. Gubitak kolateralizacije preko prednjeg i zadnjeg kolateralnog puta unutar CoW uvek je bio udružen sa niskim vrednostima moždane reaktivnosti. (121-124)

Niska cerebrovaskularna reaktivnost povećava rizik od cerebrovaskularnog insulta kod asimptomatskih bolesnika sa karotidnom stenozom i recidivnog neurološkog deficita kod simptomatskih bolesnika, što je ustanovljeno na određenom broju prospektivnih studija. Prema istraživanju M. Silvestrinija, koji je prospektivnom studijom obuhvatio neoperisane asimptomatske pacijente sa karotidnom stenozom >70% vrednost BHI 0,69 dobijena empirijski je označena kao prelomna tačka („cut-off“) ispod koje značajno raste rizik od moždanog udara. Na godišnjem nivou rizik od TIA ili CVI je iznosio čak 13,7% i može se uporediti sa rizikom kod simptomatskih pacijenata. (125) U sličnim prospektivnim studijama korišćene su druge metode procene vazoreaktivnosti i cerebrovaskularne rezerve: Marcus 2001. I Marshall 2003. putem udisanja CO<sub>2</sub>(126,113), Gur 1996. acetazolamidskim testom (127) , Yamauchi 1992. metodom PET registrovanja preuzimanja kiseonika iz krvi. (128) Rezultati su bili slični, kod pacijenata koji su imali ispod granične vrednosti za navedenu

metodu, godišnji rizik od neurološkog incidenta bio je signifikantno veći i iznosio je od 4% do čak 57%, a najčešće između 10 i 20%. Poređenjem različitih metoda određivanja cirkulatorne rezerve je pokazano je da BHI nije inferioran test u odnosu na druge navedene metode u smislu efektivnosti i reproducibilnosti, uz prednost koju nosi u smislu lakšeg izvođenja i manje cene. (126)

Vernieri et al. u svojoj prospektivnoj studiji na 103 asimptomatska bolesnika sa karotidnom bolesti uključuje i morfološku analizu CoW aktivnih kolaterala i utvrđuje da uz vrednosti BHI niže od 0,69 (rizik od TIA ili IVC 34% na godišnjem nivou) još jedan nezavisan faktor za pojavu neurološke simptomatologije predstavlja okluzija najmanje jednog kolateralnog puta (godišnji rizik 17%), a izostanak oftalmičnog kolateralnog puta nosi godišnji rizik od 3%. (129). U istraživanju koje je uključilo asimptomatsku karotidnu okluziju rizik do moždanog udara iznosio je 25% od pacijenata čiji je BHI bio manji od 0,69. (130)

Marshall 2003. Ističe značaj longitudinalnog praćenja cerebrovaskularne reaktivnosti kod pacijenata koji su samo na medikamentoznoj terapiji, prema ovom radu godišnji rizik za neurološki incident iznosi 20% za pacijente sa niskim vrednostima vazoreaktivnosti ili kod kojih se te vrednosti pogoršavaju za period praćenja. (113)

Može se zaključiti da su asimptomatski pacijenti sa ekstrakranijalnom karotidnom bolesti i nekompletnom kolateralizacijom unutar CoW koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem pod većim rizikom neuroloških komplikacija u odnosu na asimptomatske pacijente sa kompletnim CoW.

Nekompletna CoW udružena je i sa TCD nalazom loše kolateralizacije. Visok nivo korelacije između MRA i TCD nalaza utvrđen u predhodnim radovima potvrđen je i ovim istraživanjem. Kod bolesnika sa kompletnim CoW prema MRA nalazu postojao je i nalaz TCD urednog protoka na cerebralnim arterijama ili kolateralizacije prema kriterijumima Baumgartnera koji su prikazani u predhodnim poglavljima. Suprotno, u grupi pacijenata sa nekompletnim CoW čeće su se i javljali TCD znaci poremećene cerebralne cirkulacije i izostanka kolateralizacije unutar CoW.

Vazoreaktivnost više zavisi od morfologije CoW i kolateralizacije nego od toga da li je reč o simptomatskoj ili asimptomatskoj karotidnoj bolesti, iako su opisane razlike i u vazoreaktivnosti između simptomatskih i asimptomatskih pacijenata. (131)

Snižena cirkulatorna rezerva i loša kolateralizacija povećavaju rizik od CVI ne samo hemodinamskim mehanizmom, već i zbog činjenice da arterio-arterijska embolizacija u zoni maksimalne cerebralne vazodilatacije i snižene cirkulatorne rezerve ima veći rizik da dovede do moždane ishemije i postane simptomatska. (100) Prema Powersu dodatno usporen protok u predelu karotidne lezije kod ovakvih pacijenata povećava rizik od apozicije tromba sa posledičnom okluzijom ili arterio-arterijskom embolizacijom. (99) I pored prihvatanja arterio-arterijske embolizacije kao glavnog mehanizma za pojavu neurološkog deficita kod ekstrakranijalne cerebrovaskularne bolesti niska funkcionalna rezerva i loša kolateralizacija

mogu se shvatiti kao facilitacioni faktori koji pogoršavaju prognozu komplikovanog karotidnog plaka.

Činjenica da je rizik od CVI u uslovima snižene cirkulatorne rezerve ispitan na ograničenom broju prospektivnih studija i da su granične vrednosti za pojedine metode određivanja cirkulatorne rezerve dobijene empirijskim putem. To onemogućava da jasno definišemo rizik od neurološkog incidenta za različite vrednosti BHI i ograničava kliničku implikaciju same metode. Obzirom na opšte prihvaćenu hiruršku i endovaskularnu terapiju karotidne bolesti, što je zasnovano na velikim randomiziranim multicentričnim studijama simptomatskih i asimptomatskih bolesnika, mogućnost za dalju randomizaciju može se tražiti samo kod ograničenih grupa rizičnih pacijenata koje nisu reprezentativne. Uz razvoj medikamentoznog tretmana, preliminarni rezultati pojedinih studija ukazuju da je kod asimptomatskih pacijenata umerenog i visokog operativnog rizika medikamentozni tretman metoda izbora u odnosu na hirurški ili endovaskularni. Američka neurološka akademija (ANA) je ispitivanje funkcionalne cerebrovaskularne rezerve označila sa stepenom preporuke IIb i nivoom zanovanosti na dokazima B. Primena ovih ispitivanja je u selekciji rizičnih grupa pacijenata kojima je hirurški ili endovaskularni tretman najpotrebniji, kao i za praćenje efekta tretmana (pre svega hirurškog) kao jednog od sekundarnih ciljeva terapije. (47)

Manji značaj određivanje cerebrovaskularne reaktivnosti ima u proceni potrebe za intraoperativnim šantom i u predikciji perioperativnih neuroloških komplikacija obzirom da su rezultati studija koji se bave ovim problemom inkohherentni. (132) Treba istaći da se niska cerebrovaskularna rezerva i rizik od CVI ne mogu izjednačiti, a značaj ovih metoda iziskuje stalnu procenu na novim prospektivnim studijama.

Fokus na asimptomatskim pacijentima je i dalje aktuelan, obzirom da ni jedna studija za sada (ACAS, ACST, ACSRS) nije sa uspehom izdvojila podgrupe pacijenata povišenog rizika za razvoj neurološke simptomatologije.

## **REZULTATI OPERATIVNOG TRETMANA**

Nakon što je kod definisane grupe pacijenata sa nekomletnom kolateralizacijom unutar Vilisovog poligna utvrđeno postojanje niskih vrednosti BHI, niske funkcionalne rezerve i posledično povišenog rizika od pojave neurološkog deficita (TIA ili CVI) bilo je potrebno utvrditi da li su te promene reverzibilne. Prema literaturnim podacima operativni tretman – karotidna endarterektomija dovodi do značajnog poboljšanja funkcionalne rezerve i normalizacije cerebrovaskularne reaktivnosti i kod asimptomatskih i kod simptomatskih pacijenata.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se operativni tretman asimptomatske karotidne stenoze može sprovesti bezbedno i sa učestalošću operativnih komplikacija koje odgovaraju preporukama i time obezbeđuju potreban efekat u smislu primarne prevencije cerebrovaskularnog insulta. Nije zabeležena ni jedna major perioperativna komplikacija (smrtni ishod, ireverzibilni neurološki deficit), dok su i u drugim ustanovama visokog

volumena u smislu karotidne hirurgije (iznad 150 operacija na godišnjem nivou) perioperativne komplikacije kod asimptomatskih pacijenata takođe retke i iznose ispod 2%. (133) Anginozne tegobe javile su se kod 4 pacijenta, a kod jednog akutni koronarni sindrom sa porastom kardiospecifičnih enzima zbog čega je nakon postoperativne stabilizacije lečenje pacijenta sa uspehom nastavljeno u adekvatnoj ustanovi. Prema asimptomatskim karotidnim studijama akutni koronarni sindrom javljao se 1-3% slučajeva, a učestalost fatalnog infarkta miokarda iznosi ispod 1%. Učestalost minor komplikacija, specifičnih i nespecifičnih među kojima su najčešće bile hemodinamska nestabilnost i hipertenzija, reverzibilno oštećenje perifernih živaca i hematoma rane u skladu su sa literaturnim podacima. Dve reintervencije zbog hematoma rane prošle su bez neuroloških posledica. Regresija neurološkog deficita usled oštećenja kranijalnih nerava zabeležena je unutar mesec dana od operacije. (73-78)

Od svih komplikacija hemodinamska nestabilnost (32% operisanih) i hiperperfuzioni sindrom koji se u blažem obliku javio kod 23% operisanih a sa prolaznim neurološkim deficitom kod 4 pacijenta (4,3%). Prema literaturnim podacima učestalost cerebralne hiperperfuzije nakon CEA iznosi oko 20%. (134) Na osnovu analize pokazali su se zavisni od kompletnosti kolateralizacije unutar CoW, cerebrovaskularne rezerve i loše kontrolisane arterijske hipertenzije, a nisu zavisili od izbora operativne tehnike, primene šanta i dužine trajanja kleme. Iako su vrednosti BHI bile u proseku nešto niže u grupi pacijenata kod kojih se razvio hiperperfuzioni sindrom razlika se nije pokazala kao statistički značajna. Ipak analiza rangova pokazala je povišen rizik kod pacijenata sa niskim vrednostima BHI ispod 0,61 i 0,69. Skorašnje publikacije ustanovile su vezu između morfologije CoW i tolerancije na klemu, dok cerebralna vazoreaktivnost nije bila dobar prediktor potrebe za protektivnim šantom. (132) Kod pacijenata sa prekidom prednjih i zadnjih kolaterala selektivni šant je bio potreban kod 80% operisanih, a samo kod 7% operisanih koji su imali barem jedan kolateralni put. (135) Ističe se i značaj preoperativne i perioperativne kontrole krvnog pritiska u cilju prevencije cerebralne hiperperfuzije. (136, 137) Obzirom da se u ovom istraživanju nije vršio intraoperativni monitoring u cilju procene potrebe za intravaskularnim šantom, postavljanje protekcije diktirala je operativna tehnika (everziona metoda radjena je bez protekcije, a klasična metoda sa protektivnim šantom), podaci o toleranciji na klemu nisu dostupni. Činjenica da se refrakterni hipertenzija i hiperperfuzioni sindrom javljao znatno češće u miljeu oštećenja autoregulacije i neadekvatne kolateralizacije implicira da bi pri izboru tipa anestezije, operativne tehnike i primene intraluminalnog šanta trebalo razmotriti morfologiju Vilisovog poligona te očekivati energičnu primenu anti-hipertenzivne i antiedematozne terapije kod takvih pacijenata u neposrednom postoperativnom periodu.

Postoperativne vrednosti BHI merene su najmanje 1 mesec nakon operacije, što se smatra dovoljnim periodom za restituciju vazoreaktivnosti. (138) Operativni tretman uticao je na signifikantno povećanje vrednosti BHI na operisanoj strani u obe ispitivane grupe sa kompletnim i nekompletnim CoW. Ne samo značajno poboljšane cirkulatorne rezerve nego i normalizacija nalaza kod većine pacijenata kod kojih su vrednosti BHI bile ispod granične vrednosti od 0,69 ukazuje da je operativnim putem otklonjen uzrok smanjene cirkulatorne



rezerve i vazomotorne reaktivnosti, kroz normalizaciju protoka na karotidnoj arteriji. U literaturi se ističe značaj efekta operacije na pacijente sa izrazito niskim parametrima cerebralne vazoreaktivnosti. (139) Povoljan efekat operacije kod asimptomatskih pacijenata pokazao se značajnijim za grupu pacijenata kod kojih je Vilisov poligon bio nekompletan. U toj grupi porast vrednosti BHI nakon operacije bio je signifikantno izraženiji nego u grupi pacijenata sa kompletnim CoW . Takvi pacijenti su imali veću korist od operativnog tretmana u odnosu na grupu asimptomatskih pacijenata kod kojih je nalaz na CoW bio uredan. Povišen preoperativni rizik od ipsilateralnog neurološkog deficita kod tih pacijenata nakon operacije se izjednačio se sa rizikom operisanih asimptomatskih pacijenata koji prema literaturnim podacima iznosi oko 3% na petogodišnjem nivou. Operacija je imala uticaj i na značajno povećanje BHI na kontralateralnoj (zdravoj) strani. Iako između grupa nisu postojale razlike ustanovljena je tendencija da se veći porast BHI postoperativno registruje u grupi sa kompletnim CoW, što se može objasniti fenomenom „steala“ sa zdrave strane preko aktivnih kolaterala. Uticaj operacije na vazoreaktivnost kontralateralne strane opisan je i u literaturi. (140, 141)

Literaturni podaci ukazuju na značajno poboljšanje vazomotorne reaktivnosti nakon operacije uglavnom kod simptomatskih pacijenata, a efekat je bez statističkog značaja ili sa nižim nivoom statističke značajnosti kod asimptomatskih pacijenata. Silvestrini i Soine povoljan efekat operacije nalaze samo kod simptomatskih pacijenata, kod asimptomatskih ne nalaze značajne promene u vazoreaktivnosti i moždanoj difuziji. U ovim istraživanjima asimptomatski pacijenti nisu stratifikovani prema kolateralizaciji. (48,142) Russell u svoje istraživanje uključuje asimptomatske pacijente i nalazi značajno poboljšanje, (143) kao i Barzo koji poboljšanje vazomotorne reaktivnosti nalazi i na kontralateralnoj strani. (141) Telman u skorašnjem istraživanju ukazuje da je operativni tretman kod asimptomatskih i simptomatskih pacijenata praćen sa normalizacijom vazomotorne reaktivnosti i kolateralnog protoka u CoW. (144) Hendrikse je ustanovio da se nakon operacije dijametar kolaterala smanjuje (145). Vilisov poligon je dinamička struktura koja ima sposobnost adaptacije na promenjen protok. Na sličan način na koji se kolateralni putevi postepeno aktiviraju sa progresijom karotidne stenoze, nakon operacije dolazi do normalizacije protoka i smanjenja dijametra kolaterala.

Iako su rezultati jasno pokazali korist od operativnog tretmana u smislu poboljšanja cirkulatorne rezerve, posebno kod pacijenata sa nekompletnim CoW, ostaje nedefinisano u kojoj meri se to odražava na preoperativni, a posebno postoperativni rizik od ishemijskog moždanog udara. Dokazi u ovom istraživanju su posredni i orijentisani na jednu od metoda ispitivanja cerebrovaskularne reaktivnosti – apnea test, koji ima svojih ograničenja u smislu pouzdanosti i reproducibilnosti. Takođe ostaje nejasno koja je metoda procene stanja CoW adekvatnija: imidžing metode koje daju informacije o morfofunkcionalnim karakteristikama ili TCD koji daje informacije o hemodinamici. Ipak, dobijeni rezultati daju podsticaj da se u narednim studijama pri randomizaciji asimptomatskih pacijenata (ACST-2) definišu

kriterijumi koji se odnose i na stanje Vilisovog poligona i da se rezultati lečenja prate i u odnosu razlike između pacijenata u kolateralnoj cirkulaciji unutar njega.

### **ZAVRŠNI KOMENTAR**

Svaki četvrti pacijent sa asimptomatskom ekstrakranijalnom karotidnom bolesti ima prekid u kontinuitetu unutar CoW i posledično neadekvatni kolateralni protok. Postoje dokazi da je kod takvih pacijenata rizik od pojave neurološkog deficita (TIA ili IMU) veći u odnosu na pacijente sa urednim nalazom na CoW, obzirom na smanjenu cirkulatornu rezervu moždane hemisfere na oboleloj strani. Smanjenje cirkulatorne rezerve kod pacijenata sa nekompletnim CoW može se ustanoviti putem određivanja BHI, čije su vrednosti znatno niže u odnosu na pacijente kod kojih je CoW kompletan.

Operativni tretman koji se izvodi sa niskim stepenom komplikacija obezbeđuje restituciju protoka i cirkulatorne rezerve. Adekvatna preoperativna priprema i procena asimptomatskih pacijenata, uključuje i metode vizualizacije CoW i intrakranijalne cirkulacije (MRA ili CTA) što omogućava da se izdvoje i blagovremeno tretiraju asimptomatski pacijenti sa nekompletnim CoW koji bi od operativnog tretmana imali najviše koristi.

## ZAKLJUČCI

1. Pacijenti sa signifikantnom ekstrakranijalnom karotidnom stenozom i nekompletnim Vilisovim poligonom imaju statistički signifikantno češće pojavljivanje neurološke simptomatologije i/ili ishemijske moždane lezije u poređenju sa pacijentima istih karakteristika i kompletnim Vilisovim poligonom. (nivo statističke značajnosti razlike  $p < 0,001$ )
2. Preoperativno ispitivanje cerebrovaskularne reaktivnosti i funkcionalne rezerve moždane cirkulacije kod asimptomatskih pacijenata sa signifikantnom ekstrakranijalnom karotidnom stenozom ukazuje na signifikantno niže vrednosti u slučaju postojanja nekompletnog Vilisovog poligona u odnosu na kompletno očuvan Vilisov poligon. (nivo statističke značajnosti razlike  $p < 0,0001$ )
3. Postoperativno ispitivanje cerebrovaskularne reaktivnosti i funkcionalne rezerve moždane cirkulacije kod asimptomatskih pacijenata sa signifikantnom ekstrakranijalnom karotidnom stenozom ukazuje da postoji signifikantan porast vrednosti u obe ispitivane grupe, ali je on izraženiji u slučaju postojanja nekompletnog Vilisovog poligona u odnosu na kompletno očuvan Vilisov poligon. (nivo statističke značajnosti razlike u porastu  $p = 0,035$ ).
4. Analizom faktora koji utiču na pojavu postoperativnog hiperperfuzionog sindroma i tranzitornih centralnih neuroloških komplikacija kod pacijenata sa asimptomatskom signifikantnom ekstrakranijalnom karotidnom stenozom uočena je češća pojava u slučaju postojanja nekompletnog Vilisovog poligona (rizik pojavljivanja 50 puta veći u odnosu na pacijente sa kompletno očuvanim Vilisovim poligonom), što zahteva dalje istraživanje u cilju modifikacije intraoperativnih i postoperativnih standarda u karotidnoj hirurgiji kod pacijenata sa nekompletnim Vilisovim poligonom.

## SPISAK SKRAĆENICA

AB- arteria basilaris	CoW – (Circle of Willis) Vilisov poligon
ACA-arteria cerebri anterior	CTA – kompjuterizovana tomografska angiografija
ACC-arteria carotis communis	CVI – cerebrovaskularni insult
ACE –arteria carotod externa	DSA - digitalna subtrakciona angiografija
ACI- arteria carotis interna	DUS – duplex ultrasonografija
ACM-arteria cerebri media	IMU – ishemijski moždani udar
AComA-arteria communicans anterior	MRA – magnetno rezonantna angografija
AComP- arteria communicans posterior	MRI - magnetna rezonanca (Magnetic Resonance Imaging)
ACP-arteria cerebri posterior	PET - pozitronska emisiona tomografija (Positron Emission Tomography)
AO-arteria ophtalmica	SPECT-jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (Single Photon Emission Computed Tomography)
AV-arteria vertebralis	TCD - transkranijalni Dopler (Transcranial Doppler)
BFV (BSK)-brzina strujanja krvi ( Blood Flow Velocity)	TIA - Tranzitorni ishemijski atak
BHI – „breath holding index“	
CAS – (Carotid Artery Stenting) karotidni arterijski stent	
CEA – (Carotid EndArterectomy) karotidna endarterektomija	

## LITERATURA

1. Laytona KF , Kallmesa DF, Clofta HJ, Lindella EP Cox VS. Bovine Aortic Arch Variant in Humans: Clarification of a Common Misnomer. *AJNR* August 2006 27: 1541-1542
2. Deutsch L. Anatomy and angiographic diagnosis of extracranial and intracranial vascular disease. In: Rutherford RB, ed. *Vascular Surgery*. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2012 :1916–57
3. Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *AMA.Arch.Neurol.Psychiatry*. 1959;81:409-418.
4. Kameyama M, Okinaka SH. Collateral circulation of the brain with special reference to atherosclerosis of the major cervical and cerebral arteries. *Neurology* 1963;13:279-286.
5. Lazorthes G, Gouaze A, Santini JJ, Salamon G. The arterial circle of the brain (circulus arteriosus cerebri). *Anatomia Clinica* 1979;1:241-257
6. Cho L., Mukherjee D.; Basic cerebral anatomy for the carotid interventionalist: the intracranial and extracranial vessels. *Catheter Cardiovasc Interv*. 68 2006:104-7.
7. Schneider P. Advanced cerebrovascular arteriography: applications in carotid stenting in Schneider P., Bohannon W., Silva M.; *Carotid Interventions*. 2004 Marcel Dekker New York, NY:69-91.
8. Romero J, Pikula A, Nguyen T, Nien YL, Norbash A, Babikian V. Cerebral Collateral Circulation in Carotid Artery Disease *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5(4): 279–288.
9. Edvinsson L, MacKenzie E, McCulloch J. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Raven Press, New York, NY, USA, 1993.
10. Eric C. Peterson, Zhengfeng Wang, Gavin Britz. Regulation of Cerebral Blood Flow. *International Journal of Vascular Medicine* Volume 2011 ; Article ID 823525, 8 pages
11. Shaller CA, Skip J, Shelden CH. The pathophysiology of stroke: a review of molecular considerations. *Surg Neurol* 1980;14:433
12. Mršulja BB, Kostić VS. *Neurohemija u neurološkim bolestima*. Medicinska knjiga , Beograd, 1994.
13. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Walz W (ed) *Cerebral Ishaemia: Molecular and Cellular Patophysiology*. Totowa, Humana Press, 1999, 3-32
14. Bramlett HM<sup>1</sup>, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Feb;24(2):133-50.
15. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2011.
16. Pekmezović T. Epidemiologija moždanog udara. U: Ćivković M (ur). *Niške sveske*. Niš, Prosveta, 2005.
17. Brott TG, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, et al. Management of patients with extracranial Carotid and vertebral artery disease. *JACC* 2011; 57(8):116-94
18. Radak Đ et al. Single center experience on eversion versus standard carotid endarterectomy: a prospective non-randomized study. *Cardiovascular Surgery* 2000; 8(4): 422-428

19. Wolf P. Cerebrovascular ischemic disease. In: Hofman A, Mayeux R, et al (Eds). Investigating neurological disease. Epidemiology for clinical neurology. Cambridge University Press, Cambridge, New York, 2001.
20. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D.; Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 347 2002:1713-1716.
21. Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J.C. Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management. 4th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2004.
22. Adams H.P. Jr., Adams R.J., Brott T.; Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke.* 34 2003:1056-1083.
23. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakanagas AM, et al. Stroke trends in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1997;28:500-506.
24. Pekmezovic T, Vlajinac H, Sipetic-Grujicic S, Kocev N, Tepavcevic KD, Bumbasirevic BL. Burden of cerebrovascular diseases (stroke) in Serbia. In: Preedy RV, Watson RR (Eds). *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures.* New York: Springer, 2010.
25. Sztrihai LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci* 2009;283:36-40.
26. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;140:237-247.
27. Hirooka R, Ogasawara K, Sasaki M. Magnetic resonance imaging in patients with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2008;108:1178-1183.
28. Iris Zavoreo, Vanja Basić Kes, Sandra Morović, Vesna Serić, Vida Demarin. Breath holding index in detection of early cognitive decline. *J Neurol Sci* 2010;299:116-119.
29. De Rango P, Caso V, Leys D. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance a systematic review. *Stroke* 2008;39:3116-3127.
30. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 138:S419, 1999.
31. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 14:840, 1994.
32. Nichols WW, O'Rourke MF McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental, and Clinical Principles, 4th ed. London, Arnold, 1998
33. Fisher M., Paganini-Hill A., Martin A.; Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke.* 36 2005:253-257.
34. El-Barghouty N., Nicolaidis A., Bahal V.; The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 11 1996:470-478.
35. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Bryne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg.* 1988;2:676-681.
36. AbuRahma AF, Bergan J. Non invasive vascular diagnosis. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2007. Chapter 10, Ultrasonic characterisation of carotid plaques; 127-48

37. Kubis N, Von Langsdorff D, Petitjean C, et al: Thrombotic carotid megabulb: Fibromuscular dysplasia, septae, and ischemic stroke. *Neurology* 52:883, 1999
38. Thomas G. Brott, MD; Jonathan L. Halperin, MD; Suhny Abbara, MD; J. Michael Bacharach, MD; John D. Barr, MD; Ruth L. Bush, MD, MPH; Christopher U. Cates, MD; Mark A. Creager, MD; Susan B. Fowler, PhD; Gary Friday, MD; Vicki S. Hertzberg, PhD; E. Bruce McIlff, MD; Wesley S. Moore, MD; Peter D. Panagos, MD; Thomas S. Riles, MD; Robert H. Rosenwasser, MD; Allen J. Taylor, MD.  
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 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 Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):e16-e94. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.006
39. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Apr;37(4 Suppl):1-19. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.006.
40. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije , Klinički vodič 4/11 Beograd 2012.
41. Grant E.G., Benson C.B., Moneta G.L.; Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 229 2003:340-346
42. Blakeley D.D., Oddone E.Z., Hasselblad V.; Noninvasive carotid artery testing: a meta-analytic review. *Ann Intern Med.* 122 1995:360-367.
43. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. 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. 816–7. *Stroke.* 22 1991
44. Slobodanka Stanković, Petar Slankamenac. Dijagnostički ultrazvuk: fizičke osnove ultrasonografije, ultrazvučni imidžing, primena u medicinskoj dijagnostici. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2010.
45. Baumgartner RW, Baumgartner IB. Transcranial Doppler and color duplex ultrasound. Familiar and new uses. *Ultraschall Med.* 1996 Apr;17(2):50-4

46. Slankamenac P. Istraživanje kliničke vrednosti metode transkranijalnog dopplera kod okluzivnih cerebrovaskularnih bolesti. Novi Sad: Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, doktorska disertacija; 1999.
47. Sloan MA1, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1468-81.
48. Mauro Silvestrini, Elio Troisi, Maria Matteis, Letizia M. Cupini, Carlo Caltagirone. Transcranial Doppler Assessment of Cerebrovascular Reactivity in Symptomatic and Asymptomatic Severe Carotid Stenosis. *Stroke*. 1996; 27: 1970-1973
49. Cosottini M., Pingitore A., Puglioli M. Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke*; 34 2003:660-664.
50. Rutt B.K., Clarke S.E., Fayad Z.A.; Atherosclerotic plaque characterization by MR imaging. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 4 2004:147-159.
51. Koelemay M.J., Nederkoorn P.J., Reitsma J.B.; Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 35 2004:2306-2312.
52. American College of Radiology. Standard for the performance of diagnostic cervicocerebral angiography in adults. American College of Radiology Standards 2000-2001. 415–26. Reston, Va: American College of Radiology; 2000.
53. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517–584.
54. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23.
55. Larry B. Goldstein et al. AHA/ASA Guideline. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Circulation*. 2006; 113: e873-e923
56. Rashid P., Leonardi-Bee J., Bath P.; Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 34 2003:2741-2748.
57. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R.; Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 134 1991:250-256.
58. Wilson P.W., Hoeg J.M., D'Agostino R.B.; Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 337 1997:516-522.



59. Yusuf S., Sleight P., Pogue J.; Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 342 2000:145-153.
60. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B.; Cigarette smoking as a risk factor for stroke, The Framingham Study. *JAMA.* 259 1988:1025-1029.
61. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 355 2006:549-559.
62. Lewington S., Whitlock G., Clarke R.; Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 370 2007:1829-1839
63. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 358 2008:2560-2572.
64. Dobs A.S., Nieto F.J., Szklo M. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 1055-1067.
65. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A. Metabolic syndrome may be a risk factor for early carotid atherosclerosis in women but not in men. *J Atheroscler Thromb.* 14 2007:36-43.
66. Alexandrova N.A., Gibson W.C., Norris J.W.; Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 23 1996:645-649.
67. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J.; Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 96 1997:1432-1437.
68. Deepak L. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717
69. Marc Fisher, Antonio Davalos. The MATCH Study Results in the Context of Secondary Stroke Prevention. *Stroke* 2004; 35: 2609
70. Pierre Amarenco, Oscar Benavente. EXPRESS Transient Ischemic Attack Study. *Stroke* 2008; 39: 2400-2401
71. Group of Authors. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559
72. Shwartz et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Apr 4; 285 (13): 1711-8.
73. Barnett H.J., Taylor D.W., Eliasziw M.; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med.* 339 1998:1415-1425.
74. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. 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. 816-7. *Stroke.* 22 1991

75. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 351 1998:1379-1387.
76. Rothwell P.M., Slattery J., Warlow C.P.; A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 27 1996:260-265.
77. Hobson R.W., Weiss D.G., Fields W.S.; Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: the Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 328 1993:221-227.
78. Moore W.S., Vescera C.L., Robertson J.T.; Selection process for surgeons in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *Stroke*. 22 1991:1353-1357.
79. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* Volume 372, No. 9656, p2132–2142, 20 December 2008
80. Baker J.D., Gluecklich B., Watson C.W.; An evaluation of electroencephalographic monitoring for carotid study. *Surgery*. 78 1975:787-794.
81. Sandmann W, Kolvenbach R, Willeke F. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy(letter). *Stroke* 1993;24: 1098
82. Gumerlock MK, Neuwelt EA. Carotid endarterectomy: to shunt and not to sunt. *Aust N Z J Surg* 1988;58:285-8
83. Đorđe Radak. Revaskularizacija mozga. Akademska misao Beograd, 2001.
84. De Letter J.A., Moll F.L., Welten R.J.; Benefits of carotid patching: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Ann Vasc Surg*. 8 1994:54-58.
85. Bond R., Rerkasem K., AbuRahma A.F.; Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. CD000160. *Cochrane Database Syst Rev*. ; 2004.
86. Bond R., Rerkasem K., Naylor A.R.; Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 40 2004:1126-1135.
87. Cao P., De Rango P., Cieri E.; Eversion versus conventional endarterectomy. *Semin Vasc Surg*. 17 2004:236-242.
88. Gasparis A.P., Ricotta L., Cuadra S.A.; High-risk carotid endarterectomy: fact or fiction. *J Vasc Surg*. 37 2003:40-46.
89. Cunningham E.J., Bond R., Mayberg M.R.; Risk of persistent cranial nerve injury after carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. 101 2004:445-448.
90. Nouraei S.A., Al-Rawi P.G., Sigauco-Roussel D.; Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve. *J Vasc Surg*. 41 2005:631-637.
91. Van Mook W.N., Rennenberg R.J., Schurink G.W.; Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 4 2005:877-888.

92. Meyer F.B., Piepgras D.G., Sundt T.M.; Recurrent carotid stenosis. 310–21. Meyer F.B.; Sundt's Occlusive Cerebrovascular Disease. 2nd edition Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994.
93. Crawford R.S., Chung T.K., Hodgman T.; Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 46 2007:41-48.
94. Brooks W.H., McClure R.R., Jones M.R.; Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol.* 38 2001:1589-1595.
95. Ringleb P.A., Allenberg J., Bruckmann H.; 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet.* 2006;368:1238]. *Lancet.* 368 2006:1239-1247.
96. Gurm H.S., Nallamothu B.K., Yadav J.; Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 29 2008:113-119.
97. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. 1729–37.
98. Mozes G., Sullivan T.M., Torres-Russotto D.R.; Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 39 2004:958-965.
99. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 1991;29:231-240.
100. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, Csati G, Siro P, Fulesdi B. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc.Dis.* 2003; 16: 191-198.
101. M. J. Hartkamp and J. van der Grond. Investigation of the circle of Willis using MR angiography. *Medicamundi* 2000; 44: 20-27
102. Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE et al. Circle of Willis: Morphological Variation on MR Angiograms. *Radiology* 1998; 207: 103 –111.
103. Hartkamp MJ, van der Grond J, Van Everdingen KJ, Hillen B, Mali WPTM. Circle of Willis Collateral Flow Investigated by MR Angiography. *Stroke* 1999; 12: 2671– 2678.
104. 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 Jan;31(1):128-32.
105. Chuang YM, Liu CY, Pan PJ, Lin CP. Anterior cerebral artery A1 segment hypoplasia may contribute to 'A1 hypoplasia syndrome'. *Eur Neurol* 2007;57:208-211
106. Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Johnstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, Pelc NJ, Enzmann DR. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med* 1994; 330:1565-1570.

107. Group of authors. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26; 265(24):3255-64.
108. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl*. 1994;12:S5–S14.
109. Jan van Gijn. The PROGRESS Trial: Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia Emerging Therapies: Critique of an Important Advance. *Stroke* 2002;33:319-320
110. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure. Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827–838
111. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413–2446.
112. Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999; 6: 241–249.
113. Marshall RS, Rundek T, Sproule DM, Fitzsimmons BF, Schwartz S, Lazar RM. Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial Doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease. *Stroke*. 2003; 34:945–949
114. Nicolaides A, Sabetai M, Kakkos SK, Dhanjil S, Tegos T, Stevens JM, Thomas DJ, Francis S, Griffin M, Geroulakos G, Ioannidou E, Kyriacou E. ACSRS Study Group. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. *Int Angiol*. 2003;22(3):263-72.
115. European Carotid Plaque Study Group. Carotid artery plaque composition-relationship to clinical presentation and ultrasound B-mode imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995; 10:23-30
116. Lal B, Hobson R, Hameed M, Pappas P, Padberg F, Jamil Z, et al. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque. *Ann Vasc Surg*. 2006; (2). 167-74
117. Issam D. Moussa, Tatjana Rundek, JP Mohr. Asymptomatic carotid stenosis: A primer on Risk stratification and management. Taylor nad Francis group NW: 2007.
118. Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with 15-O positron emission tomography. *Stroke*. 1981;12:454–459.)
119. Apruzzese A, Silvestrini M, Floris R, Vernieri F, Bozzao A, Hagberg G, Caltagirone C, Masala S, Simonetti G. Cerebral hemodynamics in asymptomatic patients with internal carotid artery occlusion: a dynamic susceptibility contrast MR and transcranial Doppler study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Jun-Jul;22(6):1062-7.

120. Markus HS, MRCP, Harrison MJG. Estimation of Cerebrovascular Reactivity Using Transcranial Doppler, Including the Use of Breath-Holding as the Vasodilatory Stimulus. *Stroke*. 1992 May;23(5):668-73.
121. 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.
122. Muller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke*. 1996;27(2):296-9.
123. 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.
124. 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
125. 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.
126. Hugh Markus , Marisa Cullinane. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(3):457-467
127. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke*.1996;27(12):2188-90.
128. Yamauchi et al. Significance of low perfusion with increased oxygen extraction fraction in case of internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1992; 23:431-2
129. Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Rossini PM, Caltagirone C, Silvestrini M. Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion. *Stroke*. 2001;32(7):1552-8.
130. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini P, Silvestrini M. Outcome of Carotid Artery Occlusion Is Predicted by Cerebrovascular Reactivity *Stroke* 1999; 30: 593-598
131. Lucertini G, Ermirio D, Belardi P. Cerebral haemodynamic aspects of severe carotid stenosis: asymptomatic vs symptomatic. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002 Jul;24(1):59-62.
132. Lucertini G, Cariati P, Ermirio D, Viacava A, Misuri A, Grana A, Belardi P. Can cerebral vasoreactivity predict cerebral tolerance to carotid clamping during carotid endarterectomy *J. Cardiovascular Surgery* 2002; 10(2):123-7.
133. 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.
134. Rango DE. Cerebral Hyperperfusion Syndrome: The Dark Side of Carotid Endarterectomy. *EJVES* 2012; 43(4): 337-9

135. Kim GE, Cho YP, Lim SM. The anatomy of the circle of Willis as a predictive factor for intra-operative cerebral ischemia (shunt need) during carotid endarterectomy. *Neurol Res.* 2002 Apr;24(3):237-40.
136. Kyung Hyun Kim, Chang-Hyun Lee, Young-Je Son Hee-Jin Yang, Young Sub Chung, Sang Hyung Lee, M.D. Post-Carotid Endarterectomy Cerebral Hyperperfusion Syndrome : Is It Preventable by Strict Blood Pressure Control? *J Korean Neurosurg Soc.* 2013; 54(3): 159–163.
137. Borst GJ, Moll FL. Does Standardised Post-CEA Blood Pressure Control Make Cerebral Monitoring for Hyperperfusion Irrelevant. *EJVES.* 2013;45(6):152-3
138. Gur AY, Bornstein NM. TCD and the Diamox test for testing vasomotor reactivity: clinical significance. *Neurol Neurochir Pol.* 2001;35 Suppl 3:51-6.
139. 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.
140. 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.
141. 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
142. 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.
143. 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):1029-3
144. 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.
145. 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