Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara

Žitko, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:124145

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Josip Žitko

Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC Sestre milosrdnice u Zavodu za intenzivno neurološko liječenje pod vodstvom doc.dr.sc. Marine Roje-Bedeković dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Kratice

MU - moždani udar

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

IMU - ishemijski moždani udar

HMU - hemoragijski moždani udar

ICH - intracerebralno krvarenje

IVH - intraventrikularno krvarenje

SAH - subarahnoidalno krvarenje

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

MELAS - sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktične acidoze i moždanom udaru sličnih epizoda

CT - eng. computed tomography, kompjuterizirana tomografija

MRI - engl. magnetic resonance imaging, magnetska rezonanca

GUK - glukoza u krvi

EKG - elektrokardiografiju

KKS - kompletna krvna slika

PV-INR - protrombinsko vrijeme

NIHSS - eng. National Institutes of Health Stroke Scale, skala za moždani udar nacionalnog instituta za zdravlje

CAA - cerebralna amiloidna angiopatija

tPA - tkivni aktivator plazminogena

rt-PA - rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

SAD - Sjedinjene Američke Države

AHA/ASA - eng. American Heart Association / American Stroke Association, Američko udruženje za srce / Američko udruženje za moždani udar

ESO - eng. European Stroke Organization, Europska organizacija za moždani udar

iv - intravenska

GI - gastrointestinalnog

INR - eng. International normalized ratio, Internacionalni normalizirani omjer

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

TV - trombinsko vrijeme

NOAK - novi oralni antikoagulansi

mRS - eng, modified Ranking Scale, modificirana skala rangiranja

NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije

STEMI - infarkt miokarda sa ST elevacijom

JLMU - specijalizirana jedinicu za liječenje MU

GCS - eng. Glasgow Coma Scale, Glasgowska skala kome

MT - Mehanička trombektomija

MERCI - eng. Merci Retrieval System, Merci sustav za vađenje

FDA - eng. The Food and Drug Administration, Američka Agencija za hranu i lijekove

NNT - eng. number needed to treat, broj bolesnika koji treba liječiti

ASPECTS - eng. Alberta Stroke Program Early CT score,

TICI - eng. thrombolysis in cerebral infarction, sustav za ocjenu trombolize u moždanom udaru

AST - aspartat-aminotransferaza

ALT - alanin-aminotransferaza

GGT - gama-glutamiltransferaza

AA - eng. arachidonic acid, arahidonska kiselina

ADP - adenozindifosfat

DSA - digitalna suptrakcijska angiografija

Sadržaj

1 Sažetak .....

2 Summary .....

3 Uvod …..... 1

4 Anatomija moždanog krvotoka 2

5 Fiziologija moždane hemodinamike 5

6 Cerebrovaskularne bolest 7

6.1 Ishemijski moždani udar 8

6.1.1 Epidemiologija 8

6.1.2 Etiologija 8

6.1.2.1 IMU velikih arterija 9

6.1.2.2 Kardioembolija 9

6.1.2.3 Okluzija malih arterija 10

6.1.2.4 MU neke druge utvrđene etiologije 10

6.1.2.5 MU neutvrđene etiologije 10

6.1.3 Klinička slika 11

6.1.4 Dijagnostika 12

6.2 Intracerebralno krvarenje 14

6.2.1 Epidemiologija 14

6.2.2 Etiologija 14

6.2.3 Klinička slika 15

6.2.4 Dijagnostika 16

6.3 Subarahnoidalno krvarenje 17

6.3.1 Epidemiologija 17

6.3.2 Etiologija 17

6.3.3 Klinička slika 17

6.3.4 Dijagnostika 18

7 Rekanalizacijsko liječenje akutnog IMU-a 19

7.1 Sistemska tromboliza 20

7.1.1 Liječenje akutnog IMU-a intravenskom primjenom alteplaze 22

7.1.1.1 Indikacije, kontraindikacije i relativne indikacije za liječenje akutnog IMU-a intravenskom primjenom alteplaze 24

7.1.1.2 Periproceduralne komplikacije i njihova terapija 28

7.2 Mehanička trombektomija 32

7.2.1 Indikacije, kontraindikacije i relativne indikacije za liječenje akutnog IMU-a mehaničkom trombektomijom 34

7.2.2 Postupak provođenja mehaničke trombektomije 37

7.2.3 Periproceduralne komplikacije i njihova terapija 39

8 Zaključak 43

9 Zahvale 44

10 Popis literature 45

11 Životopis 50

1. Sažetak

Rekanalizacijsko liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara

Josip Žitko

Moždani udar (MU) je drugi uzrok smrti u svijetu i prvi uzrok invalidnosti. Ishemijski MU je značajno češći (oko 80%) u odnosu na hemoragijski MU (oko 20%). Najčešći mehanizam nastanka ishemijskog MU je tromboembolijski. Ovisno o indikaciji, rekanalizacijsko liječenje je najučinkovitiji način liječenja ishemijskog moždanog udara. Sistemska tromboliza intravenskom aplikacijom rekombinatnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA) je najčešće primjenjivana rekanalizacijska metoda u svijetu (2 do 10% svih bolesnika sa IMU). Intracerebralno krvarenje je najteža komplikacija liječenja bolesnika sistemskom trombolizom, ali najveći broj krvarenja je ipak asimptomatski. Kako bi primjena sistemske trombolize bila što uspješnija, ali i što sigurnija postoji niz indikacija, kontraidikacija i relativnih kontraindikacija propisanih međunarodnim smjernicama. Nedostatak liječenja rTPA-om je ograničen vremenski prozor primjene od 3,5 odnosno 4,5 sata od početka simptoma ishemijskog MU. Mehanička trombektomija je rekanalizacijska metoda koja je 2015. godine uvedena u smjernice za liječenje ishemijskog MU unutar 6 sati od nastanka simptoma. Kao i kod sistemske trombolize moguće su komplikacije od kojih je najteža intracerebralna hemoragija. Kako bi mehanička trombektomija bila što sigurnija i učinkovitija međunarodnim je smjernicama propisan niz indikacija, kontraindikacija i relativnih kontraindikacija. Jedna od pozitivnih strana mehaničke trombektomije jest proširenje terapijskog prozora na čak 24 sata u točno indiciranih bolesnika čime je otvorena mogućnost liječenja većeg broja bolesnika. Premda je rekanalizacijsko liječenje donijelo revoluciju u liječenje ishemijskog moždanog udara i značajno smanjilo smrtnost i onesposobljenost, još uvijek postoji veliki prostor za napredak. Napredak se očekuje u širenju indikacija, tehnikama izvođenja i boljoj organizaciji zdravstvenog sustava kako bi se još dodatno smanjila smrtnost i onesposobljenost te kako bi se povećala dostupnost ove vrste liječenja u svih bolesnika u kojih je takvo liječenje indicirano.

Ključne riječi: akutni ishemijski moždani udar, rekanalizacijsko lječenje, indikacije, kontraindikacije

2. Summary

Recanalisation therapy in acute ishemic stroke

Josip žitko

Stroke is the second leading cause of death in the world and the first cause of disability. Ischemic stroke is significantly more frequent (about 80%) compared to hemorrhagic stroke (about 20%). The most common mechanism of ischemic stroke development is thromboembolic. Depending on the indication, recanalisation treatment is the most effective method of treating ischemic stroke. Systemic thrombolysis by intravenous application of recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) is the most commonly used recanalisation method in the world (2 to 10% of all patients with ischemic stroke). Intracerebral hemorrhage is the most severe complication of treatment of patients with systemic thrombolysis, but most of the cases are asimptomatic. In order to make systemic thrombolysis more successful, but as safe as possible, there are a number of indications, contractions and relative contraindications prescribed by international guidelines. The downside of rTPA treatment is the limited time window for application which is 3.5 and 4.5 hours since the onset of ischemic stroke symptoms. Mechanical thrombectomy is a recanalization method that was introduced in the guidelines in 2015. and is used for the treatment of ischemic stroke within 6 hours of the onset of symptoms. As with systemic thrombolysis, complications are possible, of which the most severe is intracerebral hemorrhage. In order to make the mechanical thrombectomy safer and more effective, a range of indications, contraindications and relative contraindications have been provided by international guidelines. One of the positive aspects of mechanical thrombectomy is the extension of the therapeutic window for up to 24 hours in exactly-indicated patients, thus opening up the possibility of treating a large number of patients. Although the recanalization treatment has brought about a revolution in the treatment of ischemic stroke and has significantly reduced mortality and disability, there is still room for improvement. Progress is expected in expansion of indications, techniques of performing and better organization of the health system to further reduce mortality and disability and to increase the availability of this type of treatment in all patients whose treatment is indicated.

Key words: acute ischemic stroke, recanalisation therapy, indications, contraindications

3. Uvod

Napretkom u medicini i kvaliteti života u posljednjem stoljeću, zarazne su bolesti prestale biti glavni uzrok smrti te su u prvi plan stavljene već urođene slabosti i ograničenja ljudskoga tijela.
U 2015. godini u Europskoj je uniji umrlo više od 5 milijuna ljudi. Od toga je 37% umrlo od kardiovaskularnih bolesti, a 26% od karcinoma, stavljajući kardiovaskularne bolesti na prvo, a karcinom na drugo mjesto vodećih uzroka smrti (1)**.** Veliki dio kardiovaskularnih bolesti čine cerebrovaskularne bolesti koje su definirane kao skupina bolesti koja zahvaća ekstra i intrakranijske krvne žile. U većini slučajeva te bolesti uzrokuju poremećaje krvotoka koji se manifestira sindromom moždanog udara (MU) (2). Unatoč velikom napretku u primarnoj prevenciji i akutnom liječenju posljednjih desetljeća, MU je i dalje vrlo razorna bolest. Približno 1.1 milijun stanovnika Europe godišnje oboli od MU, od kojih oko 80% čini ishemijski MU. Zbog starenja europske populacije, očekuje se daljnji porast u broju oboljelih: 1.5 milijuna do 2025. godine (1)**.**

U Europskoj uniji je u 2013. godini umrlo 1.7 milijuna ljudi mlađih od 75 godina. Među njima oko 33.7% smrtnih slučajeva se može smatrati preuranjenim iz razloga što su se mogli izbjeći u kontekstu medicinskoga znanja i tehnologije koje posjedujemo. Srčani udari i MU zajedno čine gotovo polovicu (48%) od ukupnog broja smrti ljudi mlađih od 75 godina koje su mogle biti izbjegnute. Postotak spriječivih smrti se vidljivo razlikuje između zemalja članica Europske unije, te je on najmanji za Francusku s 23.8%, a najveći za Rumunjsku s 49.4%, dok za Hrvatsku iznosi 41.2% (3)**.**

Također je važno napomenuti kako u slučaju MU-a nije dovoljno sagledati samo postotak umrlih i preživjelih. Bolesnici nakon MU-a imaju unutar prve godine povišen rizik od 33% za novu hospitalizaciju, 7 do 13 % za ponovljeni MU, 7 do 23% za demenciju, 35 do 47% za blagi kognitivni poremećaj, 30 do 50% za depresiju i 35 do 92% za generalnu izmorenost, od kojih svi doprinose smanjenoj kvaliteti života (4). Navedeni postoci prije svega ukazuju na veliku mogućnost napretka na području liječenja MU-a te na nemjerljivo pozitivan socioekonomski i zdravstveni utjecaj koji bi taj napredak imao. Ističući važnost prevencije i rehabilitacije bolesnika nakon MU-a, ipak je važno napomenuti kako je u ovome slučaju pravovremeno i ispravno provedeno primarno liječenje za sada jedina prevencija posljedičnih mogućih komplikacija ili barem mogućnost za znatno smanjenje njihova intenziteta. U primarnom liječenju ishemijskog moždanog udara važnu ulogu igra rekanalizacijska terapija o čijoj uspješnosti nerijetko ovisi i daljnji tijek bolesti.

4. Anatomija moždanog krvotoka

Arterijska krv u mozak dolazi iz dva izvora: dvije unutarnje karotidne arterije i dvije vertebralne arterije. Cijeli je mozak opskrbljen sa ta dva arterijska sustava. Granica između područja koja opskrbljuju dogovorno označuje crta što spaja tjemeno-zatiljni žlijeb (sulcus parieto-occipitalis) i mamilarna tijela. Ispred te crte nalazi se dio mozga koji prehranjuju karotidne arterija, a iza nje dio koji prehranjuju vertebralne arterije. Ta su dva sustava na bazi mozga međusobno povezana anastomozama, pa tako nastaje Willisov arterijski prsten. Willisov prsten povezuje sve četiri glavne arterije u jedinstvenu cjelinu, cijeli arterijski sustav za opskrbu mozga zbog toga možemo podijeliti u dva velika funkcionalna sustava:

1) sustav za opskrbu velikog mozga, sastavljen od Willisovog prstena i glavnih moždanih arterija i

2) sustav za opskrbu moždanog debla i malog mozga, tj. vertebralno bazilarni sustav (5)

Unutarnja karotidna arterija završni je ogranak zajedničke karotidne arterije koja se u području karotičnog trokuta vrata u razini gornjeg ruba štitaste hrskavice (C3/C4) podijeli na unutarnju i vanjsku karotidnu arteriju (6)**.**

Postoje 4 topografska odsječka unutarnje karotidne arterije (a. carotis interna): vratni, intrapetrozni (u karotidnom kanalu sljepoočne kosti), intrakavernozni (unutar kavernoznog venskog spleta) i supraklinoidni. Ne postoje ogranci vratnoga odsječka. Iz karotidnog sifona polazi niz malih ogranaka za bubnjište (rami caroticotympanici), kavernozni i donji petrozni sinus, polumjesečasti ganglij, te moždane ovojnice srednje lubanjske jame. Postoje tri glavna ogranka supraklinoidnog odsječka: a. ophthalmica, a. communicans posterior i a. choroidea anterior. Unutarnja se karotidna arterija lateralno od hijazme vidnog živca podijeli na završne ogranke: to su manja a. cerebri anterior i veća a. cerebri media. Unutarnja karotidna arterija daje glavninu krvi tim dvjema arterijama, a prehranjuju prednju polovicu talamusa, corpus striatum, corpus callosum, najveći dio unutarnje čahure, lateralnu površinu sljepoočnog režnja te medijalnu i lateralnu površinu čeonog i tjemenog režnja (5).

Vertebralna ili kralježnična arterija polazi s gornje strane preskalenskog dijela potključne arterije kao njezina prva grana. U tijeku vertebralne arterije razlikuju se prevertebralni, transverzalni, atlasni i intrakranijalni dio (6)**.**

Vertebralna arterija (a. vertebralis) kroz veliki lubanjski otvor (foramen magnum) ulazi u lubanjsku šupljinu. Lijeva i desna vertebralna arterija se na razini kaudalnog ruba mosta spoje u bazilarnu arteriju (a. basilaris). Bazilarna arterija leži u istoimenom žlijebu na ventralnoj površini mosta. Svojim bočnim ograncima, vertebralne i bazilarna arterija prehranjuju vratni dio kralježnične moždine, cijelo moždano deblo i mali mozak, stražnji dio talamusa, zatiljni režanj velikog mozga te donji i medijalni dio sljepoočnog režnja. Jedan ogranak (a. labyrinthina) duž VIII. moždanog živca odlazi u unutarnje uho i donosi krv za slušni i vestibularni osjetni organ. Dura stražnje lubanjske jame je isto tako opsrbljena ograncima vertebralne arterije.

Willisov prsten okružuje hijazmu, infundibulum i interpedunkularno područje, a sastoji se od sljedećih elemenata: a. communicans anterior, a. communicans posterior, te početnih dijelova lijeve i desne prednje, srednje i stražnje moždane arterije. Moždane arterije imaju kortikalne i centralne ogranke, dok Willisov prsten i tri glavne moždane arterije (prednja, srednja i stražnja – a. cerebri anterior, media et posterior) imaju dvije vrste ogranaka: kortikalne (površinske, obodne – cirkumferencijske) ogranke i centralne (dubinske, ganglijske) ogranke. U piju prodiru veći kortikalni ogranci svake moždane arterije i oblikuju površinske spletove žila povezanih brojnim anastomozama. Od tih spletova zatim dalje polaze manje, završne (terminalne) arterije što se okomito spuštaju u moždano tkivo. Već unutar moždane kore dolazi do grananja kraćih završnih arterija, a dulje arterije prehranjuju dublje smještenu bijelu tvar obje moždane polutke. Brojne anastomoze povezuju kortikalne ogranke što omogućuje dotok krvi iz susjednih arterija u slučaju začepljenja. No, to najčešće nije dovoljno da spriječi nastanak hipoksijsko-ishemijskog moždanog oštećenja.

Od Willisovog prstena i od početnih dijelova prednje, srednje i stražnje moždane arterije polaze centralni ogranci, koji zatim više-manje okomito prodiru u moždano tkivo i prehranjuju međumozak, bazalne ganglije i unutarnju čahuru (rupice prednje rupičaste tvari – substantia perforata anterior – na bazi mozga postoje otvori kroz koje te arterije ulaze u moždano tkivo). Iako i te arterije imaju prekapilarne anastomoze, te anastomoze (kao i u slučaju kortikalnih ogranaka) obično nisu dovoljne za održavanje primjerenog krvnog optoka u pogođenom području mozga nakon začepljenja nekog centralnog ogranka. Stoga su (barem u funkcionalnom smislu) centralne arterije ipak završne arterije (5).

Kako je zahvaćenost srednje moždane arterije ugruškom vrlo bitna ne samo u prognozi već i u odabiru bolesnika za mehaničku trombektomiju, potrebno ju je nešto detaljnije prikazati.

Srednja moždana arterija može biti podijeljena na 4 dijela:
M1: sfenoidalni segment koji je ime dobio po svojem porijeklu i lateralnom praćenju sfenoidne kosti. Počinje na terminaloj bifurkaciji unutarnje karotidne arterije. Iz njega izlaze brojne lenikulostrijatne arterije koje opskrbljuju bazalne ganglije.
M2: nastavlja se anteriorno na inzulu. Ovaj segment je poznat pod imenom inzularni segment. Na tome se dijelu srednja moždana arterija može razdvojiti na dva ili nekada na tri dijela koji se zatim nastavljaju u grane koje završavaju u kori.
M3: operkuladni segmenti,koji počinje na cirkularnom sulkusu insule, a proteže se lateralno iz insule prema kori.
M4: to su terminalni ili kortikalni segmenti koji irigiraju korteks. Počinju na vanjskom, gornjem dijelu Sylvine fisure i nastavljaju se distalno po kori mozga.(7)

Postoji velika varijabilnost u anatomiji moždanih arterija ne samo među pojedincima nego i između lijeve i desne hemisfere istoga pojedinca. To je bitno zbog moguće različite prezentacije okluzija pojedine arterije u različitih pojedinaca (2).

5. Fiziologija moždane hemodinamike

Normalan protok krvi kroz mozak odrasle osobe u minuti prosječno iznosi 50 do 65 mL na 100g moždane mase. Za cijeli mozak to iznosi 70 do 900 mL/min. Stoga, iako mozak čini samo 2% tjelesne mase, dobiva 15% srčanog minutnog volumena u mirovanju.

Moždani protok krvi veoma ovisi o metabolizmu tkiva. Vjeruje se da nekoliko metaboličkih čimbenika sudjeluje u nadzoru nad moždanim protokom krvi: 1) koncentracija ugljikova dioksida, 2) koncentracija vodikovih iona, 3) koncentracija kisika, 4) tvari koje otpuštaju astrociti, specijalizirane neživčane stanice za koje se čini da sprežu neuronsku aktivnost s lokalnim nadzorom nad krvnim protokom.

Povećanje koncentracije ugljikova dioksida u arteriskoj krvi koja opskrbljuje mozak uvelike povećava moždani protok krvi. Povećanje arterijskog Pco2 od 70% približno udvostručuje protok krvi. Vjeruje se da ugljikov dioksid povećava moždani protok krvi tako što se najprije spaja s vodom u tjelesnim tekućinama, pri čemu nastaje ugljična kiselina. Ta kiselina nakon toga disocira, pa nastaju vodikovi ioni. Vodikovi ioni zatim uzrokuju dilataciju moždanih žila koja je gotovo razmjerna povećanju koncentracije vodikovih iona, sve dok protok krvi ne postane približno dvostruko veći od normalnog. Druge tvari koje povećavaju kiselost u moždanom tkivu, te time povećavaju koncentraciju vodikovih iona, također povećavaju moždani protok krvi. Povećana koncentracija vodikovih iona uvelike snižava živčanu aktivnost. Stoga je sretna okolnost što povećana koncentracija vodikovih iona također uzrokuje povećanje protoka krvi, čime se vodikovi ioni, ugljikov dioksid i druge kisele tvari odnose iz moždanog tkiva. Uklanjanjem ugljikova dioksida odstranjuje se iz tkiva ugljična kiselina, što zajedno s odstranjivanjem drugih kiselina smanjuje koncentraciju vodikovih iona na normalne vrijednosti. Stoga taj mehanizam pripomaže održavanju stalne koncentracije vodikovih iona u moždanim tekućinama, pa tako i održavanju normalne, stalne razine živčane aktivnosti.

Osim u razdobljima snažne moždane aktivnosti, veličina potroška kisika u moždanom tkivu ostaje unutar uskih granica - gotovo točno 3.5mL kisika na 100g moždanog tkiva u minuti. Ako protok krvi u mozgu postane nedostatan da bi osigurao potrebnu količinu kisika, manjak kisika gotovo trenutačno uzrokuje vazodilataciju, uspostavljajući gotovo normalan moždani protok krvi i prijenos kisika u moždano tkivo. Taj mehanizam lokalne regulacije protoka krvi gotovo je u potpunosti jednak u mozgu kao i u koronarnim krvim žilama, u skeletnim mišićima te u većini drugih cirkulacijskih područja tijela.

Protok krvi u pojedinom dijelu mozga mijenja se čak za 100 do 150% unutar nekoliko sekundi kao odgovor na promjenu lokalne živčane aktivnosti. Na primjer, jednostavno stiskanje šake jedne ruke

uzrokuje trenutačno povećanje protoka krvi u motoričkoj kori suprotne strane mozga. Čitanje knjige povećava protok krvi, posebno u vidnim područjima okcipitalne kore i u područjima za razumijevanje jezika u temporalnoj kori. Tijekom normalnih dnevnih aktivnosti može znatno varirati i arterijski tlak, tako da raste do visokih vrijednosti tijekom uzbuđenja ili napornog rada, a snižava se za vrijeme spavanja. Ipak, moždani protok krvi izuzetno je dobro autoreguliran u rasponu arterijskih tlakova od 8,0 do 18,5 kPa. To znači da se srednji arterijski tlak akutno može sniziti do 8,0 kPa ili povisiti do 18,5 kPa, a da se moždani protok krvi znatnije ne promijeni. Međutim ako se arterijski tlak snizi ispod 8,0 kPa, moždani se protok krvi znatno smanji.

Moždani cirkulacijski sustav veoma dobro inerviraju simpatički živci koji idu prema gore od gornjeg cervikalnoga simpatičkog ganglija u području vrata, i potom u mozak uzduž moždanih arterija. Ti živci opskrbljuju velike moždane arterije i arterije koje prodiru u moždanu tvar. Međutim presijecanje simpatičkih živaca ili njihovo blago do umjereno podražavanje obično uzrokuje malu promjenu moždanog protoka krvi jer mehanizmi autoregulacije protoka krvi mogu nadvladati živčane učinke prilikom naglog povišenja srednjeg arterijskog tlaka na izuzetno visoke razine, primjerice tijekom napornog mišićnog rada ili tijekom drugih stanja pojačane cirkulacijske aktivnosti, simpatički živčani sustav suzi velike i srednje velike moždane arterije dovoljno da spriječi prijenos visokog tlaka do manjih moždanih krvnih žila. To je važno u sprječavanju krvarenja u mozak (8).

6. Cerebrovaskularne bolesti

U širem smislu cerebrovaskularne bolesti su sve bolesti koje zahvaćaju ekstra i intrakranijske krvne žile mozga, najčešće arterije, a rjeđe vene i venske sinuse. Posljedica je u većini slučajeva poremećaj krvotoka koji se manifestira moždanim udarom. Prema definicije Svjetske zdrastvene organizacije (SZO) MU je klinički sindrom koji se prezentira kao naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalni neurološki deficit u trajanju duljem od 24 sata, ili koji za posljedicu ima smrt koja se može objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem (2). Približno 1.1 milijun stanovnika Europe godišnje oboli od MU, od kojih oko 80% čini ishemijski MU (4). Od 15 milijuna ljudi koji godišnje obole od MU, oko 5 milijuna umre, a još 5 ostane trajno onesposobljeno. Prema procjeni SZO negdje u svijetu MU se dogodi svakih 5 sekundi (9).

Moždani udar dijelimo prema neposrednom uzroku na:

1) Ishemijski moždani udar (IMU),

2) Hemoragijski moždani udar (HMU), koji se obzirom na lokalizaciju krvarenja dijeli na intracerebralno krvarenje (ICH), intraventrikularno krvarenje (IVH) i subarahnoidalno krvarenje (SAH). (10)

Epiduralni i Subduralni hematom prema svojoj etiologiji pripadaju traumatskim ozljedama mozga. Ta je podjela izuzetno bitna u kliničkoj praksi radi velike razlike u liječenju ovih dvaju tipova MU. Postoji velika razlika i u zastupljenosti različitih tipova MU-a. IMU je najčešći (55 do 90%), nakon njega je ICH sa 10% do 25% i na kraju SAH sa 0.5% do 5%. Postoje mnoga objašnjenja za ovako veliki raspon statističkih podataka. On se najviše pripisuje različitoj rasprostranjenosti rizičnih faktora na različitim područjima, različitoj kvaliteti i metodama dijagnosticiranja i prikupljanja podataka. Tako se procjenjuje da postotak nedijagnosticiranih MU varira od 1% do 10%, ovisno o dijelu Europe u kojemu je istraživanje provedeno (4).

Uz podjelu prema neposrednom uzroku, MU se može podijeliti i prema trajanju, pa tako razlikujemo tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) i MU. TIA je bila definirana kao žarišni gubitak cerebralne ili monookularne funkcije uzrokovan poremećajem krvotoka u trajanju manjem od 24h. S obzirom na to da je ta definicija postavljena u vrijeme kada je smatrano da TIA ne uzrokuje oštećenje parenhima, za što se danas zna da nije istina, predložena je i prihvaćena nova definicija: „kratke epizode neurološke disfunkcije uzrokovane žarišnom moždanom ishemijom, retinalnom ishemijom ili ishemijom kralježnične moždine bez postojanja dokaza akutnog infarkta". Kako je ponekad potrebno određeno vrijeme od nekoliko sati ili čak dana za stabilizaciju hemodinamičkih poremećaja i slike neuroloških ispada, taj se period naziva MU u razvoju. Nakon njega nastupa dovršeni MU (2,11).

6.1 Ishemijski moždani udar

6.1.1 Epidemiologija

U 2000. godini približno 1.1 milijun ljudi u Europi obolio je od MU. Kod uspoređivanja Europe s ostatkom svijeta, kao i različitih regija unutar Europe, javlja se jasna potreba za dobno-spolnom standardizacijom. Ta potreba proizlazi iz činjenice da stope incidencije rastu za faktor 100 između četrdesete i osamdesete godine života. Istraživanja su također pokazala da su dobno standardizirane stope incidencije za oko 1.2 do 2 puta veće u muškaraca nego u žena. To se vjerojatno može pripisati većoj prevalenciji rizičnih faktora za MU u muškoj populaciji. Unatoč tome, veći postotak ukupno oboljelih zauzimaju žene zbog duljeg očekivanog trajanja života. Istraživanje globalnog opterećenja bolešću pokazalo je ukupno smanjenje od 12% u dobno standardiziranoj incidenciji MU-a za zemlje sa visokim prihodom uključujući i Europu. Nasuprot ukupnom smanjenju, bitno je istaknuti trend porasta incidencije MU u mlađoj odrasloj populaciji zemalja sa visokim prihodom. Tako je u Francuskom Registru Dijon za MU zabilježen porast u osoba mlađih od 55 godina s 8.1/100,000/godišnje u razdoblju od 1985. do 1993. na čak 18.1/100,000/godišnje u razdoblju od 2003. do 2011.

IMU je složen pojam koji označuje niz bolesti s različitim uzrokom. Najčešća klasifikacija prema etiologiji koja se koristi je TOST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Nažalost postoji malo statističkih podataka na europskoj populaciji koji bi ukazivali na različitu rasprostranjenost IMU različite etiologije, pa se dostupni podaci dosta razlikuju (4).

6.1.2 Etiologija

IMU nastaje kao posljedica nedostatne ili u potpunosti prekinute krvne opskrbe određenog dijela mozga. Usljed nedostatne krvne opskrbe prvotno nastaje disfunkcija, a zatim i propadanje moždanog tkiva. Kao četiri najčešća razloga navode se tromboza, embolija, sistemska hipoperfuzija i venska tromboza (12). Najčešće korištena etiološka klasifikacija je TOST. TOST se fokusira na patofiziološki mehanizam IMU, a baziran je na kliničkim značajkama i rezultatima dijagnostičke obrade.

Pet velikih supkategorija TOST klasifikacije su:

1) IMU velikih arterija,
2) kardioembolija,
3) okluzija malih arterija (lakunarni IMU),
4) MU neke druge utvrđene etiologije i
5) MU neutvrđene etiologije.

6.1.2.1 IMU velikih arterija

IMU velikih arterija najčešće je posljedica ateroskleroze intrakranijskih (karotidnih ili vertebralnih) ili ekstrakranijskih arterija s rupturom plaka i posljedičnom formacijom tromba. Novonastali tromb najčešće uzrokuje tromboemboliju s distalnom okluzijom, a rjeđe akutnu okluziju i posljedičnu hipoperfuziju. Ateroskleroza velikih arterija je odgovorna za oko 20% svih IMU u zemljama s visokim prihodom i većinski je ekstrakranijskog podrijetla. Arterijska disekcija, koja je treći vodeći uzrok IMU u mladih ljudi, može dovesti do ishemije ili lokalnom okluzijom ili distalnom tromboembolijom. Rjeđi uzroci IMU velikih arterija uključuju Moyamoya bolest, Fabryjevu bolest i arteritise velikih arterija.

6.1.2.2 Kardioembolija

Oko 14-30% svih IMU su kardioembolijske geneze. Postoji niz bolesti koji predisponiraju osobu ovom tipu MU, a prema ishodištu embolusa, možemo ih podijeliti na prekardijalne ili paradoksalne, intrakardijalne i postkardijalne emboluse.

Paradoksalni embolus nastaje u venskoj cirkulaciji najčešće kao posljedica duboke venske tromboze te prijeđe u arterijsku cirkulaciju preko otvorenog ovalnog otvora, atrijskog septalnog defekta ili plućne arterijsko-venske malformacije. Intrakardijalni embolus može biti posljedica različitih srčanih poremećaja. Kao najčešće spominju se transmuralni infarkt miokarda, bolesti mitralne valvule, srčani tumori i fibrilacija atrija. Fibrilacija atrija čak peterostruko povećava rizik za IMU. U Sjevernoj Americi i Europi oko 25% svih IMU može se pripisati atrijskoj fibrilaciji. Kongestivno zatajenje srca je također važan rizični faktor te se procjenjuje da povećava rizik za IMU čak tri puta. Emboli isto tako mogu nastati i kao posljedica valvularne vegetacije u nebakterijskom ili infektivnom endokarditisu, ali oni su kao uzrok u Europi manje zastupljeni. Postkardijalni uzroci tromboembolije su najčešće aterosklerotski plakovi aortnog luka i proksimalne potključne arterije.

6.1.2.3 Okluzija malih arterija (lakunarni IMU)

Oko 20% svih IMU nastaje uslijed okluzije malih arterija. To su duboko penetrirajuće arterije primjerice lentikulostrijatne grane prednje i srednje moždane arterije. Temeljni patofiziološki proces čija je posljedica okluzija malih arterija najvjerojatnije je lokalna tromboza, sekundarno nastala zbog mikroateroma i lipohijalinoze. Ostali uzroci lakunarnog IMU uključuju mikroemboliju iz proksimalnih aterosklerotskih plakova, policitemiju rubru veru, antifosfolipidna antitijela, amiloidne angipatije i arteropatije. Od rjeđih uzroka bitno je spomenuti još i sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktične acidoze i moždanom udaru sličnih epizoda (MELAS).

6.1.2.4 MU neke druge utvrđene etiologije

U ovu skupinu spadaju cerebralna venska tromboza, prikriveni („tihi") MU i ICH i SAH. Cerebralna venska tromboza uzrokuje manje od 1 % svih IMU. Najčešće su pogođeni gornji sagitalni, transverzalni i kavernozni sinusi. Venska tromboza uzrokuje lokalizirani edem i venski infarkt koji često naknadno uzrokuje ICH.
Klinički gledano, prikriveni MU je odgovoran samo za mali broj svih epizoda MU. Nasuprot tomu napredak u dijagnostici magnetskom rezonancom pokazao je kako postoji veliki postotak bolesnika sa subkliničkim kardiovaskularnim bolestima. Tako neka istraživanja pokazuju da je postotak „tihih" MU u starijoj populaciji negdje između 8% i čak 28%. Isto tako „tihi" se MU smatra i rizičnim čimbenikom za depresiju, kognitivno propadanje i demenciju. SAH i ICH obrađeni su u daljnjem tekstu.

6.1.2.5 MU neutvrđene etiologije

Kako bi MU bio svrstan u skupinu MU neutrvđene etiologije mora ispuniti jedan od dva kriterija: 1) širokom dijagnostičkom obradom, uključujući i pregled velikih krvnih žila i kompletnu kardiovaskularnu procjenu, nije pronađen uzrok MU-a 2) dijagnostička je evaluacija nepotpuna.
Proporcija MU nepoznate etiologije najviše ovisi o mogućnostima provedbe dijagnostičkih testova, pa tako postotak varira od 5% pa sve do 40%, ovisno o izvorima. Za najveći broj slučajeva MU nepoznate etiologije u starijih bolesnika najvjerojatnije je odgovorna paroksizmalna atrijska fibrilacija (13).

6.1.3 Klinička slika

MU je i dalje, unatoč značajnom napretku u dijagnostičkim metodama, primarno klinički definiran pojam potpomognut slikovnim prikazima mozga, poglavito kompjuteriziranom tomografijom (CT) i magnetskom rezonancom (MRI – magnetic resonance imaging). Njegove nam kliničke manifestacije govore puno ne samo o njegovom tipu i lokalizaciji, već i o njegovoj prognozi i odabiru metode liječenja. Isto je tako bitno napomenuti kako klinički mogu biti vidljivi MU-i koji se inače ne bi vidjeli najčešće primjenjivanim slikovnim metodama kao što su CT i MRI. Klinički se znakovi MU grupiraju u sindrome s obzirom na vaskularnu opskrbu. Kao što je ranije navedeno, mozak se, s obzirom na krvnu opskrbu, može podijeliti na prednji moždani krvotok ili karotidni sliv i stražnji moždani krvotok ili vertebrobazilarni sliv. Glavne žile prednjeg teritorija su prednja moždana, srednja moždana i prednja koroidalna arterija, a stražnjeg vertebralne, bazilarna i posteriorne moždane arterije. Većina MU pogađa prednji moždani krvotok i to najviše srednju moždanu arteriju. Ti su MU-i najčešće karakterizirani različitim stupnjevima motoričke i/ili osjetne slabosti suprotne polovice tijela i ispada dijelova vidnog polja. U slučaju MU koji zahvaćaju površinske srednje moždane arterije mogu postojati i kortikalni znakovi kao što su afazija (dominantna hemisfera), zanemarivanje (nedominantna hemisfera), apraksia i niz drugih znakova. Trećina je MU smještena u stražnjem moždanom krvotoku. Ovisno o tome koji je dio posteriorne cirkulacije zahvaćen razlikovat će se i klinička slika. MU stražnjeg moždanog krvotoka tako se može prezentirati različitim razinama poremećaja stanja svijesti, poremećaja vida, vertigom, nistagmusom, ataksijom, ipsilaternalnom paralizom kranijalnih živaca s kontralateralnim motornim i/ ili senzornim deficitom. Važno je napomenuti i kako mnoga stanja mogu oponašati moždani udar, pa je tako od svih bolesnika primljenih u bolnicu zbog sumnje na MU, MU kasnije dijagnosticiran u samo dvije trećine. Najčešća stanja koja mogu oponašati MU su migrena, epileptični napadaji, sinkope, hipoglikemije, primarni ili sekundarni tumori na mozgu, prolazna globalna amnezija i toksično metabolički poremećaji s delirijem.

ICH i IMU u nekim slučajevima mogu imati jednake prezentacije ali nekada je na temelju kliničkih znakova moguće s određenom točnošću razlikovati IMU od ICH i SAH. To je od velike važnosti, posebice za zemljopisna područja u kojima nisu dostupne slikovne metode kao CT i MRI. Tako su poremećaji svijesti, ukočenost vrata, epileptički napadaji, povraćanje i glavobolja češće simptomi hemoragijskog od ishemijskog MU-a. Radi nepouzdanosti dijagnostike temeljene isključivo na kliničkim znakovima u svim je slučajevima, kada je to moguće, potrebno napraviti slikovne metode za potvrdu ili isključivanje dijagnoze (14).

6.1.4 Dijagnostika

Nakon postavljanja sumnje na MU na temelju kliničkih znakova, potrebna je daljnja dijagnostička obrada. Ona se može podijeliti na onu koju ćemo provoditi rutinski u svih bolesnika i dodatnu obradu koju ćemo provoditi samo u ciljanim slučajevima. Prije svega je potrebno izvaditi krv i poslati bolesnika na CT mozga. U slučaju da je dostupna MRI, može biti provedena umjesto CT-a. No, u svih hitnih bolesnika radi se hitni CT mozga a ne MRI zbog duljine trajanja pretrage. Razina glukoze u krvi (GUK) je jedini test koji je preporučeno čekati prije početka intravenske terapije rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (rtPA). Uz GUK važno je provjeriti i serumske elektrolite, testove bubrežne funkcije, elektrokardiografiju (EKG), markere srčanog udara i kompletnu krvnu sliku (KKS), uključujući i broj trombocita. Iako je poželjno znati rezultate i ovih testova prije davanja rtPA, njegova primjena ne bi smjela biti odgođena čekanjem ovih pretraga, osim u sljedećim slučajevima: 1) postoji klinička sumnja na poremećaj zgrušavanja krvi ili trombocitopeniju, 2) bolesnik je primio heparin ili varfarin, 3) nije poznato uzima li bolesnik antikoagulantnu terapiju. Sljedeći važni krvni testovi su protrombinsko vrijeme (PV-INR), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme i saturacija kisikom. U ciljanim ćemo slučajevima još uključiti i testove jetrene funkcije, toksikološki skrining, alkohol u krvi, test za trudnoću, testove arterijskih plinova (u slučaju sumnje na hipoksiju), radiografsku obradu pluća (ako se sumnja na bolest pluća), lumbarnu punkciju (ako sumnjamo na SAH, a CT je negativan) i elektroencefalogram (ako sumnjamo na napadaje). Žurno je potrebno napraviti kratki i usmjereni neurološki pregled. Najpouzdanija i najčešće korištena je skala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)(15).

Ona omogućuje brojčanu procjenu težine moždanog udara i povećava vjerojatnost ispravne procjene. Zbog njene važnosti u brzoj kliničkoj procjeni MU-a potrebno ju je u cijelosti izračunati. Sama se skala sastoji od 11 dijelova, od kojih svaki ocjenjuje specifičnu sposobnost ocjenom između 0 i 4. Ocjena 0 označava normalnu funkciju, a veća ocjena i veći poremećaj funkcije. Ocjene svih 11 zasebnih dijelova se na kraju zbrajaju kako bi se dobio ukupan NIHSS rezultat za određenog bolesnika. Ukupni zbroj 0 ukazuje nam kako bolesnik nema neuroloških deficita, od 1 do 4 ukazuje na blagi MU, od 5 do 15 na umjereno težak, 16 do 20 na umjereno težak do težak, dok 21 do 42 na težak MU.

Tablica 1. NIHSS

1a.	Stanje svijesti	pri svijesti	0
		pospanost	1
		stupor	2
		koma	3
1b.	Pitanja	odgovor točno na oba	0
		odgovor točno na jedno	1
		odgovor netočno	2
1c.	Naredbe	obje izvršava	0
		izvršava jednu	1
		ne izvršava	2
2.	Refleksni ili voljni pokreti očiju	normalan pogled	0
		djelomična pareza	1
		devijacija bulbusa ili potpuna paraliza	2
3.	Ispitivanje vidnog polja	bez ispada vidnog polja	0
		parcijalna hemianopsija	1
		kompletna hemianopsija	2
		bilateralna hemianopsija	3
4.	Facijalna pareza	bez pareze	0
		minimalna	1
		parcijalna	2
		kompletna	3
5.	Motorika ruke	bez ispada	0
		pronacija	1
		pareza – teško savladava gravitaciju	2
		teška pareza – ne savladava gravitaciju	3
		plegija	4
6.	Motorika noge	bez ispada	0
		pronacija	1
		pareza – teško savladava gravitaciju	2
		teška pareza – ne savladava gravitaciju	3
		plegija	4
7.	Ataksija ekstremiteta	odsutna	0
		prisutna unilateralno na jednom	1
		prisutna unilateralno na oba	2
8.	Senzibilitet	normalan	0
		djelomični gubitak	1
		potpuni gubitak	2
9.	Govor	uredan	0
		afazija blaga ili umjerena	1
		afazija jaka	2
		potpuna afazija	3
10.	Dizartrija	normalna artikulacija	0
		dizartrija blaga do umjerena	1
		dizartrija teška, nerazumljiva	2
11.	Gubitak pažnje/svijesti	nema	0
		djelomičan	1
		potpun	2

(16)**.** Nakon provedbe navedenih testova potreban je EKG i telemetrijski monitoring, a u daljnjem dijagnostičkom postupku ehokardiogram kako bi se ustvrdio potencijalni kardiogeni izvor embolije, infektivni endokarditis i intrakardijalni šantovi (15)**.**

6.2 Intracerebralno krvarenje

6.2.1 Epidemiologija

ICH je teška bolest i po broju bolesnika odgovara za oko 10-20% svih MU pa je tako drugi najčešći tip MU. Njegova incidencija varira s obzirom na zemlju i etnicitet, pa tako zauzima 8-15% u zapadnim zemljama, a oko 18-24% svih MU u Japanu i Koreji. Stopa smrtnosti iznosi čak 40% u prvom mjesecu, a 54% u prvoj godini. O težini ICH nam govori i podatak da samo 12-39% preživjelih ostvaruje dugoročnu samostalnost. Češće se pojavljuje kod žute rase, u starijoj dobi, kod muškaraca, i u zemljama s niskim i srednjim prihodima. Najčešći faktori rizika su hipertenzija, pušenje, zlouporaba alkohola i droga, hiperkolesterolemija i neki lijekovi. Istraživanje globalnog opterećenja bolešću 2010. godine pokazalo je povećanje od 47% u apsolutnom broju bolesnika ICH u razdoblju između 1990. i 2010. godine. Nasuprot tomu, posljednjih je godina zabilježen blagi pad od oko 8% u broju ICH uzrokovanih hipertenzijom, no ukupan je broj ostao isti zbog porasta ICH drugih uzroka (17).

6.2.2 Etiologija

ICH nastaje kao posljedica patoloških promjena uzrokovanih kroničnom hipertenzijom u približno 75% bolesnika. Drugi najčešći uzrok je cerebralna amiloidna angiopatija (CAA). Ona je pojam odvojen od sistemske amiloidoze i dovodi do infiltracije amiloidnog proteina u mediju i adventiciju kortikalnih arteriola. Kao i u svakom patološkom procesu koji progredira s vremenom, prevalencija CAA raste s dobi. Tako je u više od 60% autopsija u bolesnika starijih od 90 godina vidljiv određen stupanj amiloidnog odlaganja, a CAA je odgovorna za više od 20% svih ICH u bolesnika starijih od 70 godina.

Kada govorimo o uzrocima sekundarne ICH treba spomenuti vaskularne abnormalnosti kao što su arterio-venske malformacije, cerebralne aneurizme i kavernozne angiome. Njihov ukupni udio u ICH iznosi oko 5%, ali je bitno napomenuti njihovu važnost u etiologiji ICH bolesnika mlađih od 45 godina. U toj skupini vaskularne abnormalnosti odgovaraju za oko 38% svih ICH. Još jedan važan uzrok sekundarnih ICH je krvarenje u primarne ili metastatske moždane tumore (10% svih ICH).

Posljednjih se godina sve veći postotak ICH pripisuje antikoagulantnoj i fibrinolitičkoj terapiji. Rezultati istraživanja pokazuju kako dugoročna antikoagulantna terapija povećava rizik za ICH čak deset puta, a primjena rtPA u terapiji IMU nosi sa sobom rizik od 6.4% za ICH. Ukupan udio u ICH koji se pripisuje ovim uzrocima iznosi oko 10%.

Također, bitan uzrok ICH je naglo i veliko povećanje krvnoga tlaka. Ono najčešće nastaje kao posljedica maligne hipertenzije, a rjeđe nakon karotidne endarterektomije. ICH kao posljedica uzimanja kokaina, amfetamina ili fenilpropanolamina može biti sekundarna posljedica naglog povišenja krvnoga tlaka, multifokalnog cerebralnog vazospazma ili drogom induciranog vaskulitisa. ICH može nastati sekundarno i kao posljedica IMU i cerebralne venske tromboze krvarenjem u oštećeno moždano tkivo. Kao posljedica traume mogu se odgođeno pojaviti mikrokrvarenja najčešće u područjima mozga gdje bijela tvar prelazi u sivu i najčešće su pokazatelji teškog oštećenja (18).

6.2.3 Klinička slika

Razvoj neuroloških simptoma kod ICH je proces koji može trajati od nekoliko minuta pa do nekoliko sati. Većina incidenata se događa za vrijeme rutinskih aktivnosti iako je istina da neki bolesnici razviju ICH za vrijeme napora ili naglog emocionalnog stresa.

Najčešća lokacija krvarenja je putamen, a klinička prezentacija kao i kod IMU varira s obzirom na lokaciju i težinu. Česti znakovi su glavobolja, mučnina i povraćanje. Glavobolja je češća u bolesnika s velikim hematomima i nastaje kao posljedica povećanog intrakranijskog tlaka, krvi u cerebrospinalnoj tekućini ili trakcije meningealnih receptora za bol. Tako je u slučaju manjih, dubokih hematoma glavobolja rijetkost. Povraćanje se javlja u oko 50% bolesnika s hemisferalnom, a još češće u bolesnika s cerebelarnom hemoragijom, a najčešće je povezano s povećanim intrakranijskim tlakom. U slučajevima obilnih krvarenja uslijed velikog porasta intrakranijskog tlaka dolazi do kompresije talamusa i moždanog debla te posljedično sniženih razina svijesti. Stupor i koma ukazuju na veliki ICH koji uključuje moždano retikularni aktivacijski sistem moždanog debla. Napadaji se pojavljuju u oko 10% bolesnika s ICH i u oko 50% bolesnika s lobarnom hemoragijom. Najčešće se pojavljuju s početkom krvarenja ili unutar prva 24 sata. Neurološko pogoršanje je često prije i za vrijeme primitka u bolnicu i može ukazivati na rano povećanje hematoma ili pogoršanje edema. Kod supratentorijskih ICH koji uključuju i bazalne ganglije ili talamus javljaju se kontralateralni senzomotorni deficiti.

Lobarna hemoragija može se prezentirati sa simptomima više kortikalne disfunkcije kao što su afazija, zanemarivanje, devijacija pogleda i hemianopsija. Bolesnici s infratentorijalnim ICH pokazuju znakove disfunkcije moždanog debla kao što su okulomotoričke ili druge abnormalnosti kranijskih živaca i kontralateralni motorni deficiti.

Treba još spomenuti da više od 40% bolesnika s ICH koji je povezan s CAA ima određeni stupanj kognitivne disfunkcije, a one mogu u nekim slučajevima i prethoditi ICH (17).

6.2.4 Dijagnostika

Kako niti jedan od kliničkih znakova nije dovoljno specifičan da bi omogućio razlikovanje IMU i ICH, dijagnoza primarno počiva na metodama slikovnog prikaza mozga (neuroimaging). Od tih se metoda najčešće koristi nekontrastni CT. S obzirom na kratko trajanje pretrage, visoku osjetljivost i široku dostupnost, nekontrastni CT smatra se zlatnim standardom u dijagnostici ICH. Osim potvrde dijagnoze, ovom pretragom saznajemo puno i o lokaciji, intraventrikularnom širenju, hidrocefalusu, postojanju i stupnju edema te mogućoj kompresiji produljene moždine uzrokovanoj širenjem hematoma. Sve ovo utječe na daljnji odabir liječenja i prognozu.

Treba još spomenuti CT angiografiju i MRI. CT angiografija najšire je dostupna neinvazivna pretraga za dijagnozu vaskularnih abnormalnosti kao sekundarnog uzroka ICH. Mlađa dob, lobarno krvarenje, prisutnost značajnog intraventrikularnog krvarenja i odsutnost klasičnih rizičnih faktora za ICH trebaju pobuditi sumnju na ovaj uzrok. Brza dijagnostika ovakvih lezija vrlo je bitna u daljnjem liječenju takvih bolesnika.

MR ima jednaku osjetljivost za otkrivanje ICH kao i nekotrastni CT. Može biti vrlo koristan u otkrivanju prileţečih uzroka krvarenja, kao što su tumori i vaskularne malformacije. Isto tako može biti indiciran i u bubrežnih bolesnika, osoba alergičnih na kontrast i kod postojanja drugih kontraindikacija za CT angiografiju. Unatoč tome, koristi se rijetko zbog dugog trajanja pretrage, visoke cijene i nepraktičnosti (19).

6.3 SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE

6.3.1 Epidemiologija

SAH je ekstravazacija krvi u subarahnoidalni prostor, između pialne i arahnoidalne membrane. Od svih MU oko 10% otpada na SAH. Incidencija SAH-a uvelike varira s obzirom na geografsku regiju. U Sjedinjenim Američkim Državama incidencija iznosi od 10 do 15 na 100 000. Puno niža incidencija zabilježena je u Kini, Južnoj i Centralnoj Americi s oko 2 do 4 slučaja na 100 000 ljudi, a puno viša s oko 19 do 23 slučaja na 100 000 u Finskoj i Japanu. Prosječna starost pri kojoj dolazi do SAH-a je 55 godina. Iako se većina aneurizmatskih SAH-ova dogodi između četrdesete i šezdesete godine, mogu biti pogođena i djeca i stariji. SAH je nešto češći u žena, što se pripisuje hormonalnom statusu.

6.3.2 Etiologija

Velika većina, odnosno oko 80% SAH-ova uzrokovano je rupturom sakularne aneurizme. Drugi uzroci uključuju traumu, arteriovenske malformacije, vaskulitise, intrakranijalne arterijske disekcije, amiloidne angiopatije, poremećaje krvarenja i nedopuštenu uporabu droga (20).

6.3.3 Klinička slika

SAH se u gotovo svih bolesnika prezentira kao nagli nastup jake glavobolje, najčešće opisivane kao „najgore glavobolje u životu". Odsutnost glavobolje kod rupture aneurizme je iznimno rijetka. U 80% bolesnika javljaju se i nuhalna bol i rigidnost, bol u leđima i bilateralna bol u nogama uslijed meningealne iritacije. Iako česti, tim simptomima može trebati i nekoliko sati kako bi se razvili. U 50 % bolesnika javlja se i nagli gubitak svijesti koji je najčešće prolazan, ali može u oko 10% bolesnika perzistirati i do nekoliko dana. Uz ove simptome javljaju se i mučnina sa ili bez povraćanja, fotofobija i poremećaji vida. U 10-25% bolesnika mogu se javiti napadaji i to u prvih nekoliko minuta nakon početka krvarenja. Oko 30-40 % bolesnika odmara se u trenutku kada nastupi SAH (21).

6.3.4 Dijagnostika

Dijagnostika SAH-a se uz kliničku, kao i u slučaju drugih tipova MU, najviše temelji na metodama slikovnog prikaza mozga. Najčešće se izvodi beskontrastni CT, a može se izvesti i CT angiografija ili MR. Čak do 22% aneurizmatskih SAH-ova se ne vidi na inicialnim slikovnim testovima. U slučaju negativnog nalaza provodi se lumbalna punkcija ili ponavljanje slikovnih pretraga nakon određenog vremena (22)**.**

7 Rekanalizacijsko liječenje akutnog IMU-a

Prije svega je bitno objasniti koncept penumbre zbog njegove uske povezanosti sa samim ciljem rekanalizacijskog liječenja akutnog IMU. Pojam penumbra su po prvi put uveli Astrup i njegovi kolege još 1981. godine, definiravši penumbru kao hipoperfundirano moždano tkivo koje ima kapacitet oporavka u slučaju normalizacije perfuzije. Kao posljedica hipoperfuzije nastaje područje hipoksije i smanjene ili potpuno izgubljene funkcije, ali u kojemu nije nastala ireverzibilna, trajna šteta. Baš je to područje ciljana meta trombolitičkog liječenja zbog mogućnosti spašavanja upravo tog dijela moždanog tkiva od ireverzibilnih oštećenja u slučaju rekanalizacije i posljedične reperfuzije. Isto je tako bitno napomenuti kako je penumbra dinamičan proces, i kao takav uvelike ovisan o vremenu. Na samom početku MU, iako samo na kratko, penumbra je prisutna i u centru IMU. S prolaskom vremena nju vrlo brzo zamjenjuje ireverzibilna nekroza koja se širi na susjedna zahvaćena tkiva. Taj proces može perzistirati i više od 12 sati od početka nastanka simptoma. Iz ovoga slijedi sažet ali vrlo bitan zaključak vrijeme je mozak (23). Taj je zaključak skovao još 1993. godine specijalist i ekspert minimalnoj invazivnoj neuroendovaskularnoj kirurgiji, Camilo R. Gomez, MD. Unatoč općoj prihvaćenosti njegove paradigme, u 2018. godini isti lječnik izjavljuje kako poruka više nije tako jasna. Shvaćajući iz prakse kako je utjecaj vremena na mozak relativan izjavljuje kako više ne smatra razumnim vjerovati da utjecaj vremena na mozak predstavlja apsolutnu paradigmu. Naime volumen oštećenoga tkiva u određenom vremenu pokazuje značajnu varijabilnost u velikoj mjeri zbog razlika u razvijenosti kolateralnog krvotoka. Kolateralni je krvotok dakle jedan od glavnih prediktora uspješnosti rekanalizacijskog lječenja zbog čega Camilo R. Gomez, MD izvodi novi zaključak tkivo je mozak (24). Cilj rekanalizacijskog liječenja akutnog IMU i dalje ostaje što ranije uspostavljanje cirkulacije u ishemijom pogođenom dijelu mozga rekanalizacijom okludirane arterije (23).

Sam proces rekanalizacije danas se provodi na dva načina:

a) sistemskom trombolizom

b) endovaskularnom trombektomijom

Sistemska tromboliza se globalno primjenjuje u oko 2 do 10% svih bolesnika sa IMU-om, a za mehaničku trombektomiju se procjenjuje kako bi njena primjena bila indicirana u oko 10 do 15% bolesnika sa IMU-om (25–27).

7.1 Sistemska tromboliza

Sistemska tromboliza se u medicini široko primjenjuje tek nešto više od 20 godina. Godine 1995., nakon objavljivanja rezultata medicinskog ispitivanja tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) Nacionalnog Instituta za Neurološke Bolesti i Moždani Udar (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), dolazi do potpune promjene u pristupu liječenja IMU. Bilo je uobičajeno u to vrijeme da bolesnici s MU leže po odjelima hitne pomoći bez ikakve potrebe za hitnom dijagnostikom. Smatralo se kako je i osnovno razlikovanje između IMU i ICH bespotrebno jer neće uvelike utjecati na zbrinjavanje bolesnika. Licenciranjem primjene tPA naglo dolazi do potrebe za dizajniranjem novog pristupa bolesniku s ciljem što ranije dijagnostike i primjene terapije. Postoji više čimbenika koji su utjecali na odgađanje primjene te metode liječenja, iako je razdoblje prije njene primjene bilo veoma pesimistično. S obzirom na to da je povijesni proces kojim se došlo do današnjih smjernica za trombolizacijsko liječenje bitan i za njihovo razumijevanje, valja ga nešto detaljnije prikazati.

Prvi pokusi rekanalizacije intrakranijskih krvnih žila počinju već u prvoj polovici 20. stoljeća na eksperimentalnim životinjama. Ti su pokusi bili vrlo loše osmišljeni, pa stoga njihovi rezultati nisu značajnije pridonijeli napretku u medicini.

Sussman i Fitch su još 1958. godine proveli prvo kliničko ispitivanje vezano uz trombolitičku terapiju. Izveli su ga tako da su trojici bolesnika unutar 6 sati od pojave simptoma MU intravenski aplicirali fibrinolizin. Iako je ishod za ta tri bolesnika bio dobar, rezultati daljnjih istraživanja bili su poražavajući. Primarni uzrok neuspjeha istraživanja bile su ograničene dijagnostičke mogućnosti. Naime, istraživanja su se odvijala u vremenu prije CT-a, kada se diferencijalna dijagnoza između IMU i ICH donosila na temelju analize cerebrospinalnog likvora.

Kao što danas znamo, ta je metoda diferencijalne dijagnoze loša zbog toga što u velikom broju krvarenja uopće ne dolazi do prodora krvi u likvor. Uz to, u većini je istraživanja izostavljena randomizacija, a nije bilo moguće ni točno odrediti učinak terapije zbog izostanka slikovnih metoda prikaza mozga.

Sve to rezultiralo je time da je većina istraživanja dovodila do povećane smrtnosti i pogoršanja stanja bolesnika. Koncept rekanalizacijskog liječenja je iz jasnih razloga nakon toga napušten sve do 1973. godine kada počinje klinička primjena CT-a. U međuvremenu, uz razvoj neuroradioloških slikovnih metoda, dolazi i do napretka farmakologije i učinkovitosti intenzivnog liječenja. Sve to postavlja dobar temelj za osmišljavanje i provođenje daleko kvalitetnijih istraživanja. Ovoga su puta prije početka ispitivanja na ljudima, istraživanja najprije temeljito provedena na životinjama. Svrha tih

istraživanja bila je odrediti točne doze i vrijeme primjene trombolitičke terapije. Prve rezultate primjenjive u kliničkoj praksi dobivali smo iz istraživanja na primatima. Ona nam pokazuju odlučujuću ulogu takozvanog terapijskog prozora u liječenju. Iz njih se jasno vidi kako primjena rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rt-PA) do 3 sata nakon okluzije središnje moždane arterije rezultira smanjenjem zone infarkta i posljedičnim kliničkim oporavkom. Uz ova istraživanja bitna su i dostignuća kardiologa u rekanalizacijskom liječenju koronarnih arterija. Ranije obeshrabreni, a sada vrlo optimistični neurolozi započeli su provođenje novih, daleko kvalitetnijih kliničkih istraživanja, koja su posljedično dovela do potpune promjene u terapiji MU.

Prva velika istraživanja su kao sredstvo za trombolizu koristila streptokinazu, koja se vrlo brzo pokazala neadekvatnom za liječenje IMU. Ona je, naime, povećavala postotak sekundarnih krvarenja u mozgu, te je tako dovela i do porasta smrtnosti u ispitivanoj skupini. Ta su istraživanja bila opravdano zaustavljena od strane etičkih povjerenstava.

Nakon što je za liječenje IMU odbačena streptokinaza, zbog ranijeg uspjeha u istraživanjima na primatima u prvi plan dolazi rt-PA.

Alteplaza ili rt-PA je glikoprotein koji se sastoji od 527 aminokiselina i proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA. Spada u skupinu fibrinolitičkih lijekova koji endogeno aktiviraju plazminogen. Alteplaza djeluje primarno na plazminogen vezan za fibrin. Time se onemogućuje sistemna aktivacija fibrinolitičkog sustava, te sama fibrinoliza, u teoriji, biva ograničena na već stvoreni tromb. Ima kratko relativno vrijeme poluživota od 4 do 5 minuta, a metabolizira se primarno u jetri.

Prekretnicu u liječenju IMU čine rezultati dva velika istraživanja provedena 1995. godine. Prvo, provedeno u Europi pod imenom European Cooperative Acute Stroke Study 1 (ECASS-I istraživanje) i drugo, NINDS provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Ova su se dva istraživanja primarno razlikovale u „vremenskom prozoru" i dozi rt-PA koju su primjenjivale. Tim istraživanjima je još jednom pokazana važnost vremena intervencije. Naime, u ECASS-I istraživanju primijenjena je alteplaza u dozi od 1,1 mg/kg tjelesne težine unutar 6h. Rezultati istraživanja bili su skromni. Nasuprot njemu, u NINDS istraživanju primjenjivano je 0.9 mg alteplaze po kilogramu tjelesne težine s ograničenjem doze od 90 mg i limitirano je vrijeme primjene na 3h od nastupa simptoma. Rezultati ovog istraživanja su jasno pokazali učinkovitost liječenja alteplazom u 11-13% bolesnika koji su imali bolji ishod nakon 90 dana. Smrtnost u liječenih bolesnika nije bila značajno niža, a ICH se kao komplikacija liječenja razvila u 6,4% bolesnika. Rezultati NINDS istraživanja potvrđeni su praćenjem bolesnika 3, 6 i 12 mjeseci nakon inicijalne terapije. Godine 1996. po prvi put je u SAD-u registriran lijek za liječenje akutnog IMU.

Ovo je istraživanje slijedilo ECASS-II istraživanje (European and Australian Cooperative Stroke Study 2) 1999. godine. Ona je koristila jednake doze i ograničeno vrijeme primjene unutar 3 sata od

nastupa simptoma kao i NINDS istraživanje. Rezultati ECASS-II istraživanja potvrdili su rezultate NINDS istraživanja te je na temelju njih 2002. godine rt-PA napokon odobrena i u Europskoj uniji. Godinu dana kasnije 2003. godine alteplaza je registrirana i u Hrvatskoj za liječenje akutnog IMU-a. ECASS-III istraživanje provedeno je 2008. godine kako bi ispitala djelotvornost primjene rt-PA od 3 do 4,5 sati od nastupa simptoma akutnog IMU. Iako se krvarenje javilo u 2,4% liječenih, nasuprot 0,2% u placebo skupini, nije bilo povećanja smrtnosti. Rezultati su ukazali na značajan porast u broju bolesnika s minimalnom onesposobljenošću i onih bez onesposobljenosti u skupini liječenih s alteplazom. U placebo skupini taj je broj iznosio 45%, a u onih liječenih s rt-PA 52%, s čak 7% potpuno oporavljenih bolesnika.

Danas, na temelju provedenih istraživanja, znamo da terapija alteplazom koja je aplicirana unutar 1,5 sati od nastupa simptoma akutnog IMU-a pruža čak 2,8 puta bolji ishod, dok ona aplicirana unutar 1,5 do 3 sata 1,6 puta bolji ishod.

Smjernice za liječenje akutnog IMU-a aktualizirala je 2009. godine American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA), te je vremensko razdoblje za primjenu rt-PA prošireno s 3 na 4,5 sati. Proširenje vremenskog prozora je iznimno bitno jer omogućuje primjenu trombolizacijskog liječenja u većeg broja bolesnika.(28)

7.1.1 Liječenje akutnog IMU-a intravenskom primjenom alteplaze

Koncept penumbre leži u samome središtu rekanalizacijske terapije. Iz njega slijedi potreba za što hitnijom rekanalizacijom okludirane žile i posljedičnom reperfuzijom ishemijskog moždanog tkiva. Tim se postupkom sprječava ireverzibilno oštećenje koje uvelike ovisi o vremenu. The European Stroke Organization (ESO) i AHA/ASA su baš iz tog razloga izdali mnoge preporuke vezane uz što brže prepoznavanje, transport i zbrinjavanje bolesnika s MU-om. Uz to AHA/ASA snažno preporučuje organiziranje javnih edukacijskih programa vezanih uz prepoznavanje MU-a i adekvatno i brzo reagiranje. Isto tako snažno preporučuje i organiziranje specijaliziranih ekipa hitne medicinske pomoći, rano prehospitalno ispitivanje i stalne edukacije liječnika i medicinskog osoblja vezano uz zbrinjavanje bolesnika s MU-om na svim razinamaCilj je ovih preporuka dolazak bolesnika u bolnicu unutar jednoga sata od nastupa simptoma u urbanim središtima, a unutar tri sata u ruralnim sredinama. U međuvremenu bi bolesniku trebala biti postavljena snažna sumnja na MU, trebala bi mu biti pružena osnovna medicinska pomoć i trebao bi biti obavješten specijalizirani centar u koji će bolesnik biti transportiran. (29).

Liječenje bolesnika nakon primitka u bolnicu može se, prema smjernicama Europskog društva za MU(28,30,31), ugrubo podijeliti u pet točaka :

1. rana primjena općih terapijskih mjera,
2. pokušaj rekanalizacije okludirane krvne žile
3. sprječavanje i liječenje komplikacija od strane živčanog sustava (edem mozga, epileptički napadi, hemoragijska transformacija) ili drugih organskih sustava (aspiracije, febrilna stanja, infekcije i dr.),
4. uvođenje lijekova za sekundarnu prevenciju kako bi se spriječila pojava ranog recidiva bolesti,
5. rana rehabilitacija.

Po preporuci AHA/ASA(29), u specijaliziranim bolnicama treba biti usvojen točan protokol koji odražava međunarodne smjernice i omogućava zbrinjavanje bolesnika u što kraćem vremenu. Taj je protokol (28) primjene rt-PA po dolasku u bolnicu:

- 0 – 10 min od dolaska u bolnicu:
    - osigurati praćenje bolesnika, EKG, saturaciju kisikom,
    - utvrditi vitalne funkcije, kratak neurološki pregled i procjenu NIHSS-a,
    - ustanoviti točno vrijeme početka simptoma bolesti,
    - otvaranje dvaju venskih putova,
    - uzimanje uzorka krvi za kompletnu krvnu sliku, trombocite, protrombinsko vrijeme, parcijalno trombinsko vrijeme, rutinska biokemija i njihova hitna analiza,
    - glikemija iz prsta,
    - isključiti mogućnost trudnoće.
- 10 – 25 min od dolaska u bolnicu:
    - učiniti CT mozga,
    - utvrditi uključujuće i isključujuće kriterije za primjenu rt-PA-a,
    - ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled.
- 25 – 60 min od dolaska u bolnicu:
    - završen opis učinjenog CT-a mozga,
    - pregled laboratorijskih rezultata,
    - ponovno mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled,
    - donošenje odluke o primjeni rt-PA-a.

Rekombinirani tkivni aktivator plazminogena, rt-PA, primjenjuje se u dozi od 0,9 mg/kg tjelesne težine, od čega 10% inicijalno u vidu intravenskog bolusa unutar jedne minute, a potom ostatak u kontinuiranoj intravenskoj infuziji tijekom jednog sata do maksimalne doze od 90 mg(28,29).

7.1.1.1 Indikacije, kontraindikacije i relativne indikacije za liječenje akutnog IMU-a intravenskom primjenom alteplaze

Potrebno je prije svega, kako se vidi iz protokola, dobro poznavati indikacije i kontraindikacije za primjenu rt-PA. Prema njima možemo zatim odvojiti one bolesnike kod kojih bi trombolitička terapija bila kontraindicirana i potencijalno štetna, od onih kojima ona može spasiti život i uvelike unaprijediti njegovu kvalitetu nakon MU.

Prema AHA/ASA (29), apsolutne indikacije za intravensku (iv) primjenu rt-PA su:

- vrijeme nastanka simptoma unatrag 3 - 4,5 h,
- stariji od 18 godina (bez gornje dobne granice),
- NIHSS: bez gornje granice,
- NIHSS: donja granica NIHSS≤ 4,
- tlak manji od 185/110mmHg (bez ili sa terapijom),
- GUK veći od 2.8.mmol/L,
- MSCT: uredan ili rani znakovi ishemije, s napomenom da blagi do umjereni znakovi rane ishemije nisu kontraindikacija,
- prethodna antiagregacijska terapija (primjerice acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, tikagrelor, jednostruka ili dvostruka) nije kontraindikacija,
- renalna insuficijencija na hemodijalizi (uz uredan APTV) nije kontraindikacija.

Uz navedene apsolutne indikacije bitno je još napomenuti kako je kod NIHSS potrebna individualna procjena. Visoki NIHSS nosi viši rizik za hemoragijsku transformaciju. S druge strane, kod blagog MU koji potencijalno ipak izaziva onesposobljenost indicirana je iv rt-PA, zbog toga što u 20-30% bolesnika s blagim neurološkim deficitom postoji rizik od progresije.

Prema AHA/ASA (29), kontraindikacije za iv primjenu rt-PA su:

- nepoznato vrijeme nastanka simptoma,
- „Wake-up" MU u kojemu je zadnje vrijeme kada je bolesnik viđen bez simptoma veće od 3 sata,
- odnosno veće od 4,5 sati,
- znakovi hemoragije na MSCT,
- klinička sumnja na SAH usprkos urednom MSCT nalazu,
- znakovi već demarkirane ili veće rane ishemije na MSCT-u mozga,
- preboljeli ishemijski MU ili veća trauma glave unutar 3 mjeseca (uključujući posttraumatsku ishemiju),
- intrakranijska ili spinalna operacija unutar 3 mjeseca,
- preboljeli hemoragijski moždani udar u anamnezi,
- maligna bolest gastrointestinalnog (GI) trakta ili krvarenje iz GI trakta unutar 21 dana,
- trombociti <100.000, International normalized ratio (INR) >1.7, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) >40 sekundi, trombinsko vrijeme (TV) >15 sekundi
- terapijska doza niskomolekularnog heparina unutar 24 h,
- novi oralni antikoagulansi (NOAK)
  - osim ako lijek NIJE uzet unatrag 48h, uz uredni koagulogram i urednu bubrežnu funkciju
  - procijeniti upotrebu idarucizumaba u bolesnika na dabigatraneteksilatu
- infektivni endokarditis,
- disekcija luka aorte,
- intrakranijska intraaksijalna neoplazma parenhima.

Uz ove kontraidikacije potrebno je još napomenuti kako testovi vezani uz agragacijsku i koagulacijsku sposobnost krvi zahtijevaju individualnu procjenu. Njihovo čekanje nikako ne smije odgoditi iv primjenu rt-PA, osim u slučaju bolesnika za kojega je poznato da je na antikoagulantnoj terapiji ili ima trombocitopeniju. U svim ostalim slučajevima intravenska terapija prekida se tek kada i ako dobijemo opisane nalaze.

Kako oštećenje moždanog tkiva vrlo brzo napreduje s prolaskom vremena, raste i rizik od krvarenja nakon primjene rt-PA. Iz tog razloga doneseni su dodatni ograničavajući čimbenici za primjenu alteplaze u vremenu od 3 do 4,5 sata od nastanka simptoma, koji su prema AHA/ASA(29):

- >80 godina,
- anamneza šećerne bolesti i ranijeg ishemijskog MU (individualna procjena),
- NIHSS >25,
- uzimanje antikoagulantne terapije (neovisno o nalazu koagulograma, PV, INR, APTV) (individualna procjena),
- MSCT mozga: ishemijski MU ne smije zahvaćati više od jedne trećine opskrbnog područja ACM.

Uz ove apsolutne indikacije i kontraindikacije postoji i cijeli niz relativnih ograničavajućih čimbenika. Oni zahtijevaju individualnu procjenu i procjenu koristi u odnosu na rizik u svakog pojedinog bolesnika. Tako će kod jednog bolesnika određeni relativni čimbenik biti kontraindikacija, dok kod drugoga neće. Jedna od točaka korištenih za individualnu procjenu bolesnika je modified Ranking Scale (mRS). Ta je skala (32) najčešće korištena u procjeni onesposobljenosti ili ograničenja u svakodnevnim aktivnostima ljudi koje su uzrokovane preboljenim MU-om ili nekim drugim neurološkim uzrokom. U široj je uporabi kao mjera za procjenu kliničkog ishoda u kliničkim ispitivanjima MU-a. Skala se kreće u vrijednosti od 0 do 6:

Tablica 3. mRS

0	nema simptoma
1	nema značajne onesposobljenosti; bolesnik je u mogućnosti obavljati sve uobičajene aktivnosti usprkos postojanju nekih simptoma
2	blaga onesposobljenost; bolesnik se može brinuti za samoga sebe bez pomoći drugih, ali ne može obavljati sve prijašnje aktivnosti
3	umjerena onesposobljenost; bolesnik zahtjeva određenu pomoć, ali može i dalje sam hodati
4	umjerena do teška onesposobljenost; bolesnik se ne može sam brinuti o tjelesnim potrebama bez pomoći i ne može hodati bez pomoći
5	teška onesposobljenost; bolesnik zahtjeva konstantnu profesionalnu skrb, ograničen je na postelju i inkontinentan
6	bolesnik je mrtav

Prema AHA/ASA (29), relativne indikacije za intravensku primjenu rt-PA su:

- blagi moždani udar u terapijskom vremenu koji nije doveo do onesposobljenja i ima NIHSS≤4,
- mRS≥2 prije MU,
- u vremenu od 3 do 4,5h od nastanka simptoma:
    - bolesnici iznad 80 godina
    - bolesnici na terapiji martefarinom s INR <1.7
    - bolesnici s anamnezom šećerne bolesti i ishemijskog MU,
- bolesnici s demencijom,
- početni oporavak simptoma kod umjerenog ili težeg MU koji u trenutku procjene ipak uzrokuje invaliditet,
- kada je epileptička ataka prvi simptom, ali rezidulani deficit pripisujemo MU,
- nakon normalizacije GUK-a (<2.8 mmol/l),
- nakon veće traume ili operacije (isključujući traumu glave) unutar 14 dana,
- za vrijeme menstruacije (bez anamneze menoragije),
- nakon GI ili urinarnog krvarenja u anamnezi,
- kod ekstrakranijske cervikalne arterijske disekcije unutar 4,5 h,
- u bolesnika s poznatom intrakranijskom nerupturiranom malom aneurizmom (<10mm),
- kod teškog MU uz intrakranijsku nerupturiranu vaskularnu malformaciju,
- MRI verificirana mikrokrvarenja (< 10cmb),
- kod konkomitantnog srčanog udara (u dozi po neurologu te nastavno PCA/stent po kardiologu),
- nakon infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) unutar 3 mjeseca od MU,
- nakon infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) unutar 3 mjeseca od MU,
- kod proširene maligne bolesti ako je očekivano preživljenje >6 mjeseci i ne postoje druge kontraindikacije,
- ekstraaksijalna neoplazma CNS-a (neparenhimska),
- zlouporaba droga,
- anemija srpastih stanica,
- očekivana dobrobit od liječenja umjerenog ili teškog MU za vrijeme trudnoće nadilazi očekivani povišeni rizik od intrauterinog krvarenja,
- lumbalna punkcija unutar 7 dana od MU.

7.1.1.2 Periproceduralne komplikacije i njihova terapija

Prema preporukama AHA/ASA (29) postoji protokol koji treba slijediti za vrijeme i nakon terapije:

1. Bolesnika kojemu dajemo rt-PA potrebno je primiti na odjel intenzivnog liječenja ili specijaliziranu jedinicu za liječenje MU (JLMU), kako bi ga se moglo adekvatno pratiti.
2. U slučaju da bolesnik razvije jaku glavobolju, akutnu hipertenziju, mučninu, počne povraćati ili mu se pogorša neurološki status, potrebno je prekinuti infuziju alteplaze, ako se još daje, i napraviti hitni CT mozga.
3. Mjerenje vitalnih funkcija i neurološki pregled svakih 15 minuta prva dva sata, zatim svakih 30 minuta sljedećih 6 sati, te svakih sat vremena sljedećih 16 sati.
4. Potrebno je povećati učestalost mjerenja krvnog tlaka ako je sistolički tlak >180mmHg ili ako je dijastolički tlak >105 mmHg, te je potrebno dati antihipertenzive kako bi se tlak održao na razini ili ispod zadanih vrijednosti.
5. Potrebno je odgoditi stavljanje nazogastričnih sondi, urinarnog katetera i intraarterijskih katetera ako bolesnik može biti sigurno praćen i bez njih.
6. Potrebno je napraviti CT ili MRI 24 sata nakon početka intravenske terapije rt-PA prije početka primjene antikoagulantnih ili antiagregacijskih lijekova, u smislu sekundarne prevencije MU.

Ovaj je protokol bitan ne samo zbog mogućih komplikacija MU-a, već i radi opasnih nuspojava koje mogu pratiti terapiju alteplazom. Tri glavne nuspojave koje mogu imati fatalne posljedice su intrakranijsko krvarenje, ekstrakranijsko krvarenje i orolingvalni angioedem. Uz ove nuspojave važno je spomenuti i neke rjeđe ili manje značajne kao što su: mučnina, povraćanje, pulmonarna embolija, masna embolija, alergijske reakcije, reembolizacija duboke venske tromboze i poremećaj srčanog ritma. Bez obzira što su rjeđe ili manje značajne, i na njih treba obratiti pozornost u praćenju bolesnika zbog toga što mogu otežati ili odgoditi dijagnostiku težih nuspojava, te tako uvelike utjecati na konačan ishod liječenja.

U postavljanju sumnje na ICH između ostalog koristimo i glasgow coma scale (GCS). To je najčešće korištena neurološka skala, a koristi se za ocjenu razine svijesti kod bolesnika neposredno nakon ozljede mozga, ali i u njegovom kasnijem praćenju.

Sama skala (33) ispituje tri parametra:

Tablica 3. GCS

1.	Najbolji očni odgovor (O)	ne otvara oči	1
		oči otvara na bolni podražaj	2
		oči otvara na glasovnu naredbu	3
		spontano otvara oči	4
2.	Najbolji verbalni (govorni) odgovor (V)	nema glasovnog odgovora	1
		odgovara nerazumljivim zvukovima	2
		odgovara besmislenim riječima	3
		odgovora konfuzno	4
		odgovara orijentirano	5
3.	Najbolji motorički odgovor (M)	nema motoričkog odgovora	1
		odgovara ekstenzijom na bolni podražaj (tzv. decerebracijski odgovor)	2
		odgovara fleksijom na bolni podražaj (tzv. dekortikacijski odgovor)	3
		odmiče se od bolnog podražaja	4
		lokalizira bolni podražaj	5
		prati naredbe	6

Svaki se parametar zasebno ocjenjuje te se na kraju parametri međusobno zbrajaju. Skala može poprimiti vrijednost od 3 do 15, gdje 3 označava najgore, a 15 najbolje stanje. Općenito, kome možemo klasificirati kao:

- teške; ako je GKS ≤ 8,
- srednje teške; ako je GKS 9 – 12,
- plitke, ako je GKS ≥ 13.

Sumnja na ICH može se postaviti na temelju velikog broja parametara i nerijetko zahtjeva bogato kliničko iskustvo. Unatoč tome, ipak se mogu izdvojiti najčešći simptomi i znakovi koji trebaju pobuditi sumnju na ICH:

1. pad GCS-a za 2 boda,
2. porast NIHSS za 4 boda,
3. novonastala glavobolja,
4. mučnina i povraćanje,
5. nagli porast krvnog tlaka.

Za razliku od ICH, najčešći indikatori ekstrakranijskog krvarenja su znaci šoka, značajni pad krvnog tlaka ili pojava vidljivih znakova krvarenja.

Nakon postavljene sumnje na ekstrakranijsko krvarenje ili ICH potrebno je prema preporukama AHA/ASA (29) što brže započeti sa sljedećim postupkom:

1. obustava primjene iv rtPA
2. hitne laboratorijske pretrage krvi:
    - KKS
    - INR
    - APTV
    - fibrinogen
3. hitni MSCT mozga/toraksa i/ili abdomena
4. hitna endoskopija prema potrebi
5. infuzija 10 IJ krioprecipitata (uključivo faktor VIII) kroz 10-30 minuta; dodatna doza ukoliko je fibrinogen <1,5
6. traneksamična kiselina 1000 mg iv kroz 10 minuta
7. konzultacija hematologa i neurokirurga

Orolingavlni angioedem opisuje se kao akutno naticanje usana i jezika koje spontano prolazi ali može biti životno ugrožavajuće zbog opstrukcije gornjih dišnih putova. Pojavljuje se unutar 2 sata, a zbog svoje anatomski vidljive prezentacije, njegova se dijagnostika temelji na kliničkom pregledu (34).

Nakon postavljanja dijagnoze orolingvalnog angioedema indicirano je prema smjernicama AHA/ASA (29) hitno započeti sa sljedećim protokolom:

1. postaviti airway
2. intubacija ukoliko edem zahvaća larinks, nepce, dno usne šupljine, orofarinks
3. obustaviti primjenu iv rTPA
4. metilprednizolon 125 mg iv
5. ranitidin 50 mg iv
6. adrenalin 0,1% 0,3 ml sc

Ekstrakranijsko krvarenje i ICH, kao i orolingvalni angioedem, mogu uvelike utjecati na ishod MU-a kod bolesnika. Kao što je navedeno, protokoli u sva tri stanja zahtijevaju obustavu primjene iv rt-PA. Osim obustave trombolitičke terapije, negativan utjecaj na ishod mogu imati i lijekovi koji se koriste u terapiji ovih stanja, a čiji utjecaj na penumbru još nije dovoljno poznat (34).

7.2 Mehanička trombektomija (MT)

Sva veća istraživanja provedena posljednjih godina nepobitno su ukazala na veliku korist od primjene intravenske terapije rt-PA u indiciranih bolesnika IMU-a. U meta analizi 6756 bolesnika iz 9 randomiziranih istraživanja uspoređivala se alteplaza s placebom ili otvorenom kontrolom. Terapija primijenjena unutar 3 sata rezultirala je dobrim ishodom za 32.9% bolesnika koji su primili alteplazu u usporedbi s 23.1% onih koji su primili kontrolu (35). Unatoč dobrim rezultatima, uz terapiju alteplazom i dalje se vežu mnoga ograničenja. Najbitniji ograničavajući čimbenici koji utječu na uspješnost primljene terapije su vrijeme od nastupa simptoma te lokalizacija i duljina arterijskog tromba. Tako je pokazano da je korist od primjene alteplaze u bolesnika s teškim MU uzrokovanim opstrukcijom velikih arterija varijabilna. Još važnije, dobar klinički ishod postoji u samo 25% bolesnika s okluzijom krvne žile proksimalnog dijela prednjeg moždanog krvotoka ili bazilarne arterije (36). Taj manjak efikasnosti doveo je do pokušaja da se ugrušci uklone intraarterijskim tehnikama, u početku litičkim, a kasnije mehaničkim. Prvi odobreni endovaskularni uređaj bio je Merci Retrieval System (MERCI). Odobrila ga je Američka Agencija za hranu i lijekove (The Food and Drug Administration - FDA) u kolovozu 2004. godine. Istraživanje MERCI pokazalo je stopu rekanalizacije od 46% kada je uređaj bio korišten sam, a 60.8% kada je bio kombiniran s intraarterijskom rt-PA. Kasnija istraživanja koja su koristila novije i unaprijeđene uređaje pokazala su još više stope rekanalizacije. Nade koje su polagane u trombektomiju nakratko su umanjene s tri rana randomizirana kontrolirana istraživanja objavljena 2013. godine, koja nisu uspjela pokazati prednosti endovaskularne trombektomije u usporedbi s intravenskom trombolizom. Ta su istraživanja uvelike kritizirana zbog loše selekcije bolesnika, upotrebe starije tehnologije i duge odgode od nastupa simptoma do intervencije. Nakon njih objavljeno je 9 značajnih randomiziranih kontroliranih istraživanja, provedenih od 2010. do 2015. godine, koja su koristila uređaje novije generacije sa stentom za vađenje tromba. Radi njihovog velikog značaja bitno ih je navesti: Multicenter Randomised Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischaemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN), Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset (REVASCAT), Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial (EXTEND 1A), Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT-prime), Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE), Mechanical Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Alteplase Alone After Stroke (THRACE), The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess

the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke (THERAPY), Pragmatic Ischaemic Thrombectomy Evaluation (PISTE) i Endovascular Acute Stroke Intervention (EASI). Ta su istraživanja konzistentno pokazala jasnu superiornost endovaskularnog uklanjanja ugruška u usporedbi sa samom standardnom medicinskom njegom u smanjenju onesposobljenosti nakon 90 dana u bolesnika s IMU-om uzrokovanim okluzijom velikih krvnih žila prednjeg moždanog krvotoka. Onesposobljenost je mjerena s mRS. Nasuprot prijašnjim istraživanjima, u sva su istraživanja uključeni bolesnici s dokazanom okluzijom velikih žila, dokazanom na CT angiografiji, te su bili podvrgnuti trombektomiji unutar 6 sati od nastupa simptoma. Prvo istraživanje bilo je MR CLEAN, objavljeno u rujnu 2014. godine. Sva su sljedeća istraživanja prijevremeno završena radi jasne učinkovitosti mehaničke trombektomije. Ubrzo nakon toga, u studenom 2014. godine, ESO je izdala prvu službenu izjavu o konsenzusu u liječenju MU-a mehaničkom trombektomijom.

Vrlo snažni dokazi o učinkovitosti i sigurnosti mehaničke trombektomije dolaze od Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke (HERMES) meta analize. Ona je preuzela individualne podatke od 1287 bolesnika iz prvih pet pozitivnih istraživanja. HERMES analiza je pokazala da je proporcija bolesnika koji su postigli dobar funkcionalni ishod, označen na mRS ljestvici od 0 do 2, 46,0% za mehaničku trombektomiju, a samo 26,5% za najbolje medicinsko liječenje. Alteplazu je primilo 83% trombektomiranih bolesnika i 87% bolesnika u kontrolnoj skupini. Dobar način za prikazivanje efikasnosti jest broj bolesnika koji treba liječiti (number needed to treat - NNT) za dobrobit funkcijskog ishoda. NNT za MT iznosi 3-7, za intravensku primjenu alteplaze unutar 3 sata 8, a unutar 3-4,5 sata čak 14. Jedan od pozitivnijih rezultata koje je ova meta analiza iznijela jest da su smrtnost i rizik od simptomatskog ICH jednaki u skupini bolesnika koji su primili MT i alteplazu, kao i u skupini bolesnika koji su primili samo alteplazu. Na temelju tih istraživanja vrlo su brzo objavljene ažurirane smjernice u SAD-u, Kanadi i Ujedinjenom Kraljevstvu. ESO je izdala ažurirane smjernice za Europu u svibnju 2015. godine. Kasnija istraživanja pokazala su poboljšanje ishoda u slučajevima kada je MT izvedena unutar 7,3 sata, ali su istovremeno pokazala i važnost što hitnije intervencije s jasno većom koristi kod intervencija izvedenih unutar 2 sata od nastupa simptoma (37).

7.2.1 Indikacije, kontraindikacije i relativne indikacije za lječenje akutnog IMU-a mehaničkom trombektomijom

Mehanička trombektomija sa sobom nosi rizik od teških, a ponekad i fatalnih komplikacija. Kako bi se taj rizik mogao sveo na prihvatljivu razinu, a njen pozitivni potencijal maksimalno iskoristiti, potrebno je dobro poznavati indikacije i ograničavajuće čimbenike za njenu primjenu.
Za utvrđivanje bolesnika u kojih je indicirana MT koristi se između ostaloga i Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS). ASPECTS je namijenjen za pružanje pouzdanog i reproducibilnog sistema za ocjenjivanje nalaza beskontrastnog CT-a mozga kod detekcije ranih ishemijskih promjena u bolesnika są sumnjom na akutnu okluziju velikih žila prednjeg moždanog krvotoka. Koristi se primarno kao dio procjene kvalificiranosti bolesnika za intervencijsku mehaničku trombektomiju. Bodovanje se provodi tako da se oduzme jedan bod od 10 za svaki znak rane ishemijske promjene za svako od definiranih područja mozga (38). Definirana područja mozga su podijeljena (39) na tri subkortikalne i sedam kortikalnih struktura koje opskrbljuje srednja moždana arterija, od kojih su subkortikalne nucleus caudatus, inzularna vrpca i interna kapsula. Kortikalne strukture koje opskrbljuje srednja moždana arterija su:
- lenitiformni nukleus,
- prednja kora srednje moždane arterije (M1),
- kora srednje moždane arterije lateralno od insularne vrpce (M2),
- stražnja kora srednje moždane arterije (M3),
- prednja kora neposredno rostralno od M1 (M4),
- lateralna kora neposredno rostralno od M3 (M5),
- stražnja kora neposredno rostralno od M3 (M6).

Prema kriterijima AHA/ASA (29) apsolutne indikacije za mehaničku trombektomiju su:

- mRS prije MU 0 do 1,
- CT angiografijom dokazana simptomatska okluzija ACI ili M1 ACM,
- dob >18g,
- NIHSS ≥6,
- ASPECTS ≥6 (bez većih znakova rane ishemije),
- moguće je započeti MT u 6 sati od nastanka simptoma.

Istraživanja su pokazala jasnu dobrobit mehaničke trombektomije samo u bolesnika s ASPECTS≥6. U toj je skupini bolesnika, u onih s ASPECTS 7 i 8, pokazano dulje trajanje simptoma nakon reperfuzije. Suprotno, u bolesnika s ASPECTS 9 i 10 to je vrijeme bilo kraće, dodatno ukazujući na važnost brzog početka liječenja.
Uz apsolutne, postoji i niz relativnih indikacija koje zahtijevaju individualnu procjenu. Donošenje odluke o intervenciji na temelju relativnih indikacija nerijetko zahtjeva veliko kliničko iskustvo i procjenu mogućeg rizika i koristi u svakog pojedinog bolesnika. Uz to zahtijevaju i dogovor s neurointerventnim radiologom koji izvodi zahvat.

Prema AHA/ASA (29) relativne indikacije za MT su:

- dokazana simptomatska okluzija M2 ili M3 ACM unutar 6 sati od nastanka simptoma,
- dokazana simptomatska okluzija bazilarne, vertebralne, stražnje ili prednje moždane arterije unutar 6 sati od nastanka simptoma,
- mRS prije MU >1,
- ASPECT <6,
- NIHSS <6,
- zbrinjavanje „tandem lezija" u istom aktu,
- u dogovoru s interventnim radiologom uključiti i nalaz kolateralnog moždanog krvotoka u odluku o MT.

Postoji nekoliko razloga zbog kojih preporuka za provođenje MT kod okluzije bazilarne, vertebralne i stražnje moždane arterije unutar 6 sati od nastanka simptoma nije jaka. Vodeći je razlog relativno mali broj bolesnika (20%) u kojih je IMU uzrokovan opstrukcijom stražnjeg moždanog krvotoka te zbog toga još ne postoje dovoljno velika istraživanja koja bi omogućila višu razinu preporuke. Unatoč tome što je proporcija bolesnika u kojih je pogođen stražnji moždani krvotok relativno mala, njihov je apsolutan broj poprilično velik (oko 200 tisuća godišnje u EU). Uz to, stražnji moždani krvotok opskrbljuje područje mozga zaduženo za vitalne funkcije zbog čega ova skupina bolesnika u usporedbi s ostalim najviše ovisi o uspješno provedenoj rekanalizacijiskoj terapiji. Iz ovih je razloga, u svjetlu velikih istraživanja donesen međunarodni konsenzus da se bolesnici s okluzijom bazilarne arterije moraju procijeniti u središtima s mogućnošću multimodalnog slikovnog prikaza i liječiti MT-om nakon intravenske primjene alteplaze kada je indicirana (1,40,41). Individualna procjena kad je NIHSS manji od 6 potrebna je iz razloga što približno 10% bolesnika u toj skupini ima okluziju velike arterije, s tendencijom pogoršanja kliničkog neurološkog statusa.

Po smjernicama AHA/ASA iz 2018. godine (29), postoji i dodatna skupina bolesnika u kojih je terapijski prozor proširen. Ta je preporuka donesena na temelju dva istraživanja: Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo (DAWN) i Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke-3 (DEFUSE 3). Preporuka (29) je da se u slučaju dodatnih specifičnih indikacija navedenih u DAWN i DEFUSE-3 istraživanjima mehanička trombektomija provodi i u razdoblju od 6 do 16 sati od nastupa simptoma. Isto se tako navodi kako je provođenje mehaničke trombektomije razumno i u razdoblju od 16 do 24 sata od nastupa simptoma za sve bolesnike koji zadovoljavaju uvjete iz DAWN istraživanja. Dodatni kriteriji iz ova dva istraživanja temelje se na povezanosti između volumena moždane perfuzije i infarkta izmjerenog s MSCT-om ili DW-MRI-om i kliničke slike procijenjene s NIHSS (42).

Kriteriji iz DAWN istraživanja uz NIHSS i volumen ishemije uključuju i godine bolesnika:

1. za bolesnike starije od 80 godina:
   - NIHSS ≥10 i volumen infarkta <21mL
2. za bolesnika mlađe od 80 godina:
   - NIHSS od 10 do 19 i volumen infarkta <31 mL
   - NIHSS ≥20 i volumen infarkta <51 mL

Kriteriji DEFUSE 3 istraživanja zahtijevaju da volumen ishemijske jezgre bude manji od 70 mL. Isto tako omjer volumena perfuzije i volumena ishemije mora biti veći od 1.8, a njihova razlika mora biti veća od 15 mL (42).

Alternativno se može u dogovoru s neurointerventnim radiologom procijeniti nesklad između ASPECT skale na MSCT, koju određuje neuroradiolog, i NIHSS skale, koju određuje neurolog, kao moguću indikaciju za MT, u razdoblju od 6 do 24 sata od nastanka simptoma.

Kao i slučaju trombolitičke terapije, vrijeme od nastupa simptoma do mehaničke trombektomije je iznimno bitno i o njemu ovisi kako brzina reperfuzije tako i cjelokupna uspješnost intervencije te posljedična prognoza bolesnika. Iz tog je razloga razvijena točna procedura kojom je određeno maksimalno vrijeme koje smije proći između specifičnih događaja (43). U protokolu se između ostalog navodi i sustav za ocjenu trombolize u moždanom udaru (thrombolysis in cerebral infarction (TICI)). Taj se sustav (44) najčešće koristi u neurointerventnoj radiologiji za kontrolu reperfuzije nakon endovaskularne rekanalizacije.

Originalni opis ocjena bio je baziran na angiografskom izgledu liječene okludirane žile i njezinih distalnih grana:

- ocjena 0: nema perfuzije
- ocjena 1: penetracija s minimalnom perfuzijom
- ocjena 2:
    - 2A: vidljivo je samo djelomično punjenje (manje od dvije trećine) cijelog vaskularnog teritorija
    - 2B: vidljivo je potpuno punjenje cijelog očekivanog vaskularnog teritorija, ali je sporije nego normalno
    - 2C: vidljivo je potpuno punjenje sa sporijim protokom samo u pojedinim kortikalnim ograncima
- ocjena 3: potpuna perfuzija

Prema tom protokolu (43) :

- vrijeme od dolaska u bolnicu do procjene ne smije biti dulje od 10 minuta,
- vrijeme od dolaska u bolnicu do slikovnog prikaza mozga treba biti kraće od 20 minuta,
- vrijeme od slikovnog prikaza do punkcije arterije mora biti kraće od 60 minuta,
- vrijeme od dolaska u bolnicu do punkcije arterije mora biti kraće od 90 minuta,
- vrijeme od punkcije arterije do prvog pokušaja MT treba biti kraće od 30 minuta,
- vrijeme od punkcije arterije do TICI 2B ili bolje ili do završetka zahvata mora biti kraće od 60 minuta.

7.2.2 Postupak provođenja mehaničke trombektomije

Prije započinjanja mehaničke trombektomije, od dolaska u bolnicu bolesnik mora proći određeni dijagnostički postupak. Taj se postupak u jednoj mjeri preklapa s postupkom kojeg je potrebno provesti prije intravenske trombolize alteplazom, što olakšava paralelno izvođenje pretrage u bolesnika kod kojih je indicirana i iv rt-PA i MT.

Procedura pripreme za mehaničku trombektomiju (45)**:**

1. Određivanje krvne grupe i križnih proba.
2. Uzimanje krvi za testove koagulacije, kompletnu krvnu sliku i biokemiju (elektroliti, aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), urea, kreatinin, gama-glutamiltransferaza (GGT), troponin T).
3. Određivanje agregacije trombocita (arahidonska kiselina (arachidonic acid - AA) i adenozindifosfat (ADP)).
4. EKG.
5. Rtg srca i pluća (na indikaciju anesteziologa – individualni pristup).
6. Pregled anesteziologa.
7. Priprema prepone.
8. Postavljanje urinarnog katetera.
9. Postavljanje dva venska puta.
10. Spuštanje tlaka na razinu <180/105mmHg.
11. Informirani pristanak.

Mehaničku trombektomiju provodi interventni radiolog. Procedura je veoma složena između ostalog i zbog moguće varijabilnosti u anatomiji okludiranih žila, mehanizmu nastanka okluzije pa čak i u sastavu tromba. Iako je uređaj sa stentom za vađenje zlatni standard u MT, na tržištu postoji cijeli niz uređaja i tehnika koje mogu biti korisne u različitim situacijama. Sve to zahtijeva visoku razinu stručnosti i dobru uvježbanost kako bi se zahvat mogao obaviti sigurno i u što kraćem vremenu. Zahvat se može provoditi u općoj ili u lokalnoj anesteziji. Pitanje anestezije kod MT je kontroverzno i izbor između opće i lokalne anestezije se najčešće donosi individualno. Naime, opća anestezija sa sobom nosi određene rizike koji u bolesnika s IMU mogu biti potencirani. S druge strane, bolesnici s okluzijama velikih arterija dominantne hemisfere često znaju biti vrlo konfuzni i agitirani što može otežati ili čak u potpunosti onemogućiti provođenje zahvata. U tim je slučajevima opća anestezija indicirana. U većini slučajeva procedura započinje punkcijom femoralne arterije. Veliki vodeći kateter, koji u sebi nosi intermedijarni i mikrokateter, se zatim kroz femoralnu arteriju navede do unutarnje karotidne arterije, nakon čega se pomoću žice vodilice, intermedijarni i mikrokateter navigiraju do ugruška. Mikrokateter se provuće kroz ugrušak pomoću žice vodilice, koja se zatim ukloni kako bi omogućio prolaz stenta za vađenje. Kada se ukloni i mikrokateter, stent se otvori. Nakon nekoliko minuta, kada se stent dovoljno čvrsto poveže s ugruškom, povuče ga se natrag u intermedijarni kateter pomoću žice kojom je vezan. Istovremeno se intermedijarnim kateterom obavlja i sukcija kako bi se smanjila mogućnost embolizacije fragmenata ugruška. Iz istog razloga se

oko vodećeg katetera može napuhati balon i tako na kratko onemogućiti distalni tok. U zadnje vrijeme sve popularniji postaje pristup u kojemu se ugrušak pokušava odmah ukloniti sukcijom intermedijranim kateterom. To su omogućili noviji intermedijarni kateteri velikog lumena, koji se mogu navigirati do M1 segmenta srednje moždane arterije i dalje. Vrlo je važno u tom pristupu izabrati kateter koji veličinom lumena što bolje odgovara lumenu žile kako bi se ugrušak mogao usisati u cijelosti. U slučaju neuspjeha, može se nastaviti s klasičnim postupkom.

Jedan od najčešćih izazova u provođenju MT su tandemske okluzije ekstrakranijalnog dijela unutarnje karotidne arterije i intrakranijskih žila, te fiksne intrakranijske stenoze koje mogu ograničiti ili u potpunosti onemogućiti endovaskularni pristup. Sanacija okluzija može se provesti postavljanjem karotidnog stenta ili samo angioplastikom stenoziranih lezija. U oba je slučaja potrebna dvostruka antiagregacijska terapija ako je stent ostao in situ, što može uzrokovati ili povećati već postojeće hemoragijske komplikacije. Unatoč tome, prema smjernicama AHA/ASA, sanacija tandemskih okluzija u sklopu MT razumna je, iako još uvijek ne postoji konsenzus oko načina na koji bi trebala biti provedena. U slučajevima kada postoji aorto-ilio-femoralna bolest ili je na bilo koji drugi način femoralni pristup kontraindiciran, može se pokušati i s radijalnim ili brahijalnim pristupom (37).

7.2.3 Periproceduralne komplikacije i njihova terapija

Komplikacije endovaskularnih procedura mogu se podijeliti na vaskularne ozljede uzrokovane izravno uređajem, komplikacije na mjestu pristupa te komplikacije uzrokovane radiološkim kontrastom. Najčešće vaskularne ozljede uključuju: perforaciju žile koja se javlja u oko 1.6% bolesnika, zatim simptomatsko intrakranijsko krvarenje koje se javlja u oko 3.6-9.3% bolesnika, subarahnoidalno krvarenje s incidencijom od 0.6-4.9% bolesnika, arterijsku disekciju koja se javlja u 0.6-3.9% bolesnika, emboliju u novim opskrbnim područjima s incidencijom od 1.0-8.6%, arterijsku reokluziju, embolizaciju povezanu s kateterom te vazospazam. Terapija embolizacijskih komplikacija sastoji se od bolusa 2000 ij heparina te zatim 500 ij po satu intravenski u slučaju kada je bolesnik primio i rtPA. U slučaju kada je provedena samo MT daje se 5000 ij heparina u bolusu i 2000 ij po satu intravenski. Oralni su antitrombocitni lijekovi kontraindicirani 24 sata nakon intravenske primjene alteplaze ali u slučaju kada je provedena samo MT indicirano je rano uvođenje antitrombocitnih lijekova. Komplikacije na mjestu pristupa uključuju disekciju, pseudoaneurizmu, retroperitonealni hematom i infekciju. Ukupna stopa komplikacija iznosi oko 15%, ali je isto tako

važno napomenuti da većina tih komplikacija nema veliki utjecaj na klinički ishod bolesnika. Još jedna od rijetkih komplikacija koje treba spomenuti je odvajanje stenta za vađenje ugruška.
Kako bi se broj komplikacija sveo na minimum, a njihova težina i posljedice umanjile, potrebno je MT izvoditi u visoko specijaliziranim centrima. Na taj način omogućujemo izvođenje postupka od strane visoko specijaliziranih liječnika koji imaju mogućnost čestog provođenja zahvata. U takvom se centru komplikacije događaju daleko rjeđe, a kada se i dogode, na raspolaganju stoje specijalizirana intenzivna njega te po potrebi i neurokirurgija (37,46).

Nakon provedene MT, potreban je stalni nadzor bolesnika i njegova daljnja kontrola. Postproceduralna briga o bolesniku zahtjeva (29,45) :

1. kontrolu vitalnih parametara,
2. intravensko davanje kristaloidne otopine,
3. održavanje tlaka na razini manjoj od 180/105 mmHg,
4. provođenje kontrolnog MSCT-a nakon 24 sata (u slučaju pogoršanja i ranije) – individualni pristup,
5. uvođenje antiagregacijske terapije nakon MSCT-a
   - sekundarna prevencija IMU-a nakon 24 sata → 1x askoribinska kiselina 100 mg + niskomolekualrni heparin profilaksijska doza – individualan pristup,
6. u slučaju postavljenog stenta i/ili flow-divertera potrebna je dvostruka antiagregacijska terapija:
   a. odmah po zahvatu 1x300 mg askorbinske kiseline + 300 mg klopidogrela
   b. nakon 24 sata - 1X 100 mg askorbinske kiseline doživotno + 1x75 mg klopidogrel 3 mjeseca
   - prvi kontrolni pregled neurologa – nakon mjesec dana
   - drugi kontrolni pregled neurologa – nakon 3 mjeseca → digitalna suptrakcijska angiografija (DSA) → odluka neurologa i interventnog radiologa o daljnjoj potrebi za klopidogreolom – individualni pristup.

Kako su komplikacije koje nastaju u sklopu samog IMU-a često klinički nerazdvojive od komplikacija koje nastaju kao posljedica intravenske rt-PA i MT, te njihov nastanak i liječenje uvelike utječe na ishod bolesnika i njegovo daljnje zbrinjavanje, potrebno ih je navesti. Dvije glavne akutne komplikacije IMU-a su edem mozga i epileptički napadaji.

Liječenje edema mozga odvija se prema smjernicama AHA/ASA (29):

- ventrikularna drenaža zbog razvoja obstruktivnog hidrocefalusa u cerebelarnog MU provodi se u dogovoru s neurokirurgom.
- dekompresivna subokcipitalna kranijektomija provodi se ovisno o veličini ishemije, neurološkom statusu, stupnju kompresije moždanog debla i učinkovitosti medikamentozne terapije u dogovoru s neurokirurgom,
- dekompresivna kranijektomija indicirana je u bolesnika ≤60 godina s ishemijom koja zahvaća >50% područja srednje moždane arterije, s NIHSS >15, mRS <2 prije nastupa MU, kod kojih se neurološki status pogoršava (stanje svijesti) unutar 48 sati unatoč medikamentoznoj terapiji,
- dekompresivna kranijektomija indicirana je u bolesnika >60 godina s ishemijom koja zahvaća >50% područja srednje moždane arterije, s NIHSS >15, mRS <2 prije nastupa MU, kod kojih se neurološki status pogoršava (stanje svijesti) unutar 48 sati unatoč medikamentoznoj terapiji,
- primjena osmotske terapije kod pogoršanja neurološkog statusa uslijed edema: 20% manitol 1g (5ml)/kg/1h svakih 4-6 sati,
- primjena kratkotrajne umjerene hiperventilacije s ciljnim pCO2 30-34 mm Hg.

Liječenje epileptičkog napadaja u sklopu IMU-a se prema smjericama AHA/ASA (29) provodi jednako kao i u drugim neurološkim stanjima te treba biti prilagođeno specifičnostima bolesnika. Profilaktička primjena antiepileptičke terapije je kontraindicirana.

Da bi se osigurala maksimalna uspješnost provođenja MT i periproceduralne komplikacije svele na minimum English i suradnici izvode na temelju istraživanja ključne kliničke mjere ishoda:

- NIHSS nakon 24 sata, pri otpustu i nakon 90 dana
- Simptomatski ICH
- Mjesto otpusta
- mRS
- Bolnički mortalitet i mortalitet nakon 90 dana

Na temelju tih mjera ishoda donose i kriterije koji moraju biti zadovoljeni u centrima koji provode MT:

- Od ulaska u bolnicu do punkcije arterije mora proći manje od 90 minuta u više od 75% bolesnika
- Reperfuzija TICI 2B ili 3 u više od 50% bolesnika
- Simptomatski ICH u manje od 10% bolesnika
- Mortalitet u 90 dana u manje od 25% bolesnika
- mRS od 0 do 2 nakon 90 dana u više od 30% bolesnika

Pomoću tih kriterija ocjenjuje se kvalificiranost centara za provođenje MT uz prihvatljiv omjer rizika i koristi (43).

8 Zaključak

U posljednja je dva desetljeća, od uvođenja rekanalizacijskog liječenja u kliničku praksu, liječenje IMU-a uvelike uznapredovalo. Napredak koji je donijelo liječenje isprva samo sistemskom trombolizom, a kasnije i MT-om najbolje se može vidjeti u relativnom padu smrtnosti i onesposobljenosti koje uzrokuje IMU. Taj pad je bio postepen i polako je pratio napredak koji se odvijao na svim razinama, od javnozdravstvenog obrazovanja i organizacije zdravstvenog sustava pa sve do samih metoda provođenja zahvata i farmakološke terapije. Unatoč uspjehu u posljednjim desetljećima, postoji i dalje veliki prostor za napredak. On se najbolje ogleda u još nedovoljno definiranim smjernicama za liječenje IMU-a stražnjeg moždanog krvotoka, primarno vertebralne i bazilarne arterije te stražnje moždane arterije. Razina preporuke od AHA/ASA za provođenje MT kod IMU-a stražnjeg moždanog krvotoka nije jaka te samo sugerira kako njeno provođenje može biti razumno. Razina preporuke nije jaka zbog malog broja bolesnika u kojih je pogođen stražnji moždani krvotok i zbog posljedične nemogućnosti provođenja velikih istraživanja potrebnih za više razine preporuke. Usprkos tome, skupina bolesnika kod kojih je ugrožen stražnji moždani krvotok, a time i opskrba područja mozga zaduženog za vitalne funkcije najviše ovisi o uspješnosti rekanalizacijske terapije. Postoji i nedovoljno individualiziran pristup. Zbog različito razvijene kolateralne cirkulacije, individualan bi pristup omogućio određenom broju bolesnika liječenje i izvan zadanog vremenskog prozora. Podupiranjem takvog pristupa bi se dakle omogućilo liječenje još većeg broja bolesnika koji često puta bivaju izuzeti na temelju međunarodnih smjernica. Apsolutni se broj MU-a s godinama povećava primarno zbog promjena u načinu života, produljenja životnog vijeka i općeg starenja populacije. Stoga ishemijski moždani udar ostaje i biti će i dalje rastući zdravstveni problem. Problem koji kao glavni uzrok onesposobljenosti u svijetu i drugi najčešći uzrok smrti, sa pravom treba stajati na samome vrhu prioriteta zdravstvene politike. Moždani udar stoga ima nesagledliv ekonomski i socijalni utjecaj na društvo te je svako ulaganje u napredak njegova liječenja, razborito ulaganje u budućnost.

9. Zahvale

Doc. dr.sc. Marini Roje-Bedeković uistinu od srca zahvaljujem što je bila uvijek na raspolaganju i strpljivo odgovarala na sva moja pitanja. Također joj zahvaljujem i na ugodnoj atmosferi i humoru kojima me naučila da unatoč zavidnoj razini znanja i profesionalnosti i dalje mogu sačuvati svoju ljudskost.

Mojoj obitelji koja je bila stalna podrška bez koje nikada ne bi uspio, iskreno hvala. Mojoj mami koja mi je svojom žrtvom omogućila da se posvetim stvarima koje volim, mome bratu koji mi nikada nije dopustio da postanem previše ozbiljan, mojoj zaručnici bez čijeg laptopa i neiscrpne ljubavi ovaj rad ne bi bio moguć, te mome sinu koji je unio boju u ove crno bijele stranice. Hvala i mojim prijateljima.

Ovaj diplomski rad posvećujem Ocu.

10. Popis literature

1. Eurostat, 2019. Causes and occurrence of deaths in the EU. [Internet] Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20180314-1?inheritRedirect=true. Pristupljeno 6.5.2019.
2. Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
3. Eurostat, 2019. Avoidable deaths in 2013. [Internet] Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7335847/3-24052016-AP-EN.pdf. Pristupljeno 6.5.2019.
4. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. Press Medicale. 2016;
5. Judaš, M, Kostović, I. Temelji Neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997.
6. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
7. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 –Middle cerebral artery; [ažurirano 27.11.2018; pristupljeno 18.4.2019.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_cerebral_artery.
8. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (12e). 2011. 2011.
9. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. Neurol Clin [Internet]. 2008 Nov;26(4):871–95. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861908001047
10. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke. UpToDate. 2016;
11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. Stroke [Internet]. 2009 Jun;40(6):2276–93. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.192218
12. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet [Internet]. 2008 May;371(9624):1612–23. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608606947

13. Chung J, Park SH, Kim N, Kim W, Park JH, Ko Y, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging. J Am Heart Assoc [Internet]. 2014 Aug 15;3(4). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001119

14. Ferro JM, Fonseca AC. Clinical features of acute stroke. In: Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease [Internet]. Oxford University Press; 2014. p. 85–93. Available from: http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199641208.001.0001/med-9780199641208-chapter-8

15. Kass J., Krishnamohan P., Ferri F. Ferri's Clinical Advisor 2019 E-Book: 5 Books in 1. [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2018 - [ažurirano 02.3.2019.; pristupljeno 5.06.2019.]. Dostupno na: https://books.google.hr/books?id=-L5dDwAAQBAJ&pg=PA1310&lpg=P.

16. Gašparič I. Prednosti liječenja moždanog udara intravenskom sistemskom trombolizom. 2015; Med Fam Croat, Vol 23 (1):61-66.

17. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. J stroke [Internet]. 2017 Jan;19(1):3–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178408

18. Manno EM, Atkinson JLD, Fulgham JR, Wijdicks EFM. Emerging Medical and Surgical Management Strategies in the Evaluation and Treatment of Intracerebral Hemorrhage. Mayo Clin Proc [Internet]. 2005 Mar;80(3):420–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611616169

19. Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2016 Nov;34(4):883–99. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862716300517

20. Singer J, Ogilvy C, Rordorf G, Biller J, Dashe F. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2013 [pristupljeno 25.4.2019.] Dostupno na: http://.

21. Casemed.case.edu. (2019). SAH Clinical. [Internet] Dostupno na: http://casemed.case.edu/clerkships/neurology/NeurLrngObjectives/SAH%20clinical.htm [Pristupljeno 6.5. 2019].

22. Mayoclinic.org. (2019). Subarachnoid hemorrhage - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic.

[Internet] Dostupno na: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/subarachnoid-hemorrhage/diagnosis-treatment/drc-20361014 [Pristupljeno 6.5. 2019].

23. Zaheer Z, Robinson T, Mistri AK. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update. Ther Adv Chronic Dis [Internet]. 2011 Mar 10;2(2):119–31. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622310394032

24. ScienceDaily. (2019). Rethinking the stroke rule "time is brain": Neurologist who coined phrase says message is not so simple anymore. [Internet] Dostupno na: https://www.sciencedaily.com/releases/2018/08/180813160513.htm [Pristupljeno 6.5. 2019].

25. McMeekin P, White P, James MA, Price CI, Flynn D, Ford GA. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. Eur Stroke J [Internet]. 2017 Dec 4;2(4):319–26. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2396987317733343

26. Tawil S El, Cheripelli B, Huang X, Moreton F, Kalladka D, MacDougal NJ, et al. How many stroke patients might be eligible for mechanical thrombectomy? Eur Stroke J [Internet]. 2016 Dec 16;1(4):264–71. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2396987316667176

27. Lahr MMH, Luijckx G-J, Vroomen PCAJ, van der Zee D-J, Buskens E. Proportion of Patients Treated With Thrombolysis in a Centralized Versus a Decentralized Acute Stroke Care Setting. Stroke [Internet]. 2012 May;43(5):1336–40. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.641795

28. Antončić I, Dunatov S, Tuškan-Mohar L, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara.medicina fluminensis 2013; Vol. 49(No. 4): 454-462.

29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. 2018 Mar;49(3). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000158

30. European ad hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. Cerebrovasc Dis 1996; 6:315–24.

31. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. Eur J Neurol 2000;7:607–23.

32. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 –Modified Rankin Scale; [ažurirano 26.3. 2019; pristupljeno 18.4.2019.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Modified_Rankin_Scale.

33. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 –Glasgowska skala kome; [ažurirano 24.3. 2014; pristupljeno 18.4.2019.]. Dostupno na:https://hr.wikipedia.org/wiki/Glasgowska_skala_kome.

34. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Gautier S, Girardie P, et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. Stroke [Internet]. 2016 Jul;47(7):1825–30. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.013334

35. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet [Internet]. 2014 Nov;384(9958):1929–35. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614605845

36. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, et al. NIHSS Score and Arteriographic Findings in Acute Ischemic Stroke. Stroke [Internet]. 2005 Oct;36(10):2121–5. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000182099.04994.fc

37. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. Pract Neurol [Internet]. 2017 Aug;17(4):252–65. Available from: http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/practneurol-2017-001685

38. Kashani, N. (2019). Home. [Internet] Aspectsinstroke.com. Dostupno na: http://www.aspectsinstroke.com/ [pristupljeno 5.6. 2019].

39. Sair, H. (2019). Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. [Internet] Radiopaedia.org. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/alberta-stroke-program-early-ct-score-aspects-1 [Pristupljeno 5.5. .

40. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. Front Neurol [Internet]. 2014 Apr 7;5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00030/abstract

41. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke [Internet]. 2016 Jan 31;11(1):134–47. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493015609778

42. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, Rocha M, Starr MT, Molyneaux BJ, et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window. Stroke [Internet]. 2018 Apr;49(4):1015–7. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.117.020273

43. English JD, Yavagal DR, Gupta R, Janardhan V, Zaidat OO, Xavier AR, et al. Mechanical Thrombectomy-Ready Comprehensive Stroke Center Requirements and Endovascular Stroke Systems of Care: Recommendations from the Endovascular Stroke Standards Committee of the Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN). Interv Neurol [Internet]. 2015;4(3–4):138–50. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/442715

44. Hacking, C. (2019). Thrombolysis in cerebral infarction (TICI) scale | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. [Internet] Radiopaedia.org. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/thrombolysis-in-cerebral-infarction-tici-scale [pristupljeno 5.

45. Protokol za liječenje ishemijskog moždanog udara klinike za neurologiju KBC sestre milosrdnice zavoda za intenzivno neurološko liječenje klinike za neurologiju.

46. Nahab F, Kass-Hout T, Shaltoni HM. Periprocedural antithrombotic strategies in acute ischemic stroke interventional therapy. Neurology [Internet]. 2012 Sep 25;79(Issue 13, Supplement 1):S174–81. Available from: http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31826959af

11. Životopis

Josip Žitko rođen je 11. Svibnja 1994. godine u Zagrebu. Pohađao je osnovnu školu Remete u Zagrebu. Nakon čega je završio XV. zagrebačku Gimnaziju, informatičko-matematički smjer. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2013. godine. Josip Žitko aktivno se služi engleskim jezikom, raspolaže osnovama talijanskog jezika, te ima položen vozački ispit B kategorije. U periodu pohađanja osnovne i srednje škole trenirao je košarku u KK Remete te je sudjelovao na natjecanjima iz matematike i fizike. Otac je četverogodišnjeg sina.