



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марјана Вукићевић

ПРОЦЕНА УТИЦАЈА ЗАСТОЈА КРВИ У
ВЕНСКОМ СИСТЕМУ МОЗГА НА КРАТКОРОЧНИ
ИСХОД АКУТНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ
УДАРА

Докторска дисертација

Крагујевац, 2017.

Реч аутора:

Драгом ментору, професору Ранку Раичевићу, захваљујем се на усмеравању током студија, на помоћи око избора теме и праћењу и саветима током израде ове докторске дисертације.

Професорки Биљани Милинчић се захваљујем на дивној сарадњи, реализацији мојих идеја које се односе на статистику и на великом доприносу мојој докторској дисертацији. Посебну захвалност дугујем проф. Влади Јаковљевићу на саветима истраживача.

Члановима комисије: професорки Гордани Точев, професорки Мирослави Живковић и професору Милану Мијаиловићу, хвала на сугестијама и спремности да ми увек помогну, кад год је било потребно.

Захваљујем се директору Болнице „Свети Сава“, др. Милану Савићу на апсолутној и безрезервној подршци коју сам имала не само током израде докторске дисертације већ и у свакодневном клиничком раду.

Докторкама Биљани Георгиевски Бркић и Татјани Јарамаз Дучић хвала на стручној и пријатељској подршци током клиничког рада и израде ове докторске дисертације.

Захваљујем се комплетном особљу Болнице Свети Сава, који су ми несебично пружили подршку у изради тезе.

Огромну захвалност дугујем мојим родитељима Коси и Милошу.

И на крају хвала супругу и мојим синовима Василију и Јовану на несебичној љубави, разумевању које ми пружају и без којих ово све не би имало смисла.

Садржај

1. УВОД	1
1.1. ДЕФИНИЦИЈА АКУТНОГ МОЖДАНОГ УДАРА	1
1.1.1. Класификација.....	1
1.1.2. Епидемиолошки подаци	1
1.2. МОЖДНА ЦИРКУЛАЦИЈА	2
1.2.1. Артерије мозга	2
1.2.2. Мождане баријере.....	3
1.3. ВЕНСКИ СИСТЕМ МОЗГА	5
1.3.1. Интракранијални венски систем	5
1.3.2. Вертебрални венски систем.....	6
1.3.3. Унутрашња југуларна вена	7
1.4. ЈУГУЛАРНИ ВЕНСКИ ПРИТИСАК	9
1.4.1. Церебрални перфузиони притисак	9
1.5. ПАТОГЕНЕЗА ИНФАРКТА МОЗГА.....	11
1.5.1. Ђелијска смрт	12
1.5.2. Оштећење крвномождане баријере	14
1.6. ЕТИОЛОГИЈА АИМУ	14
1.7. ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ТКИВА МОЗГА КОД АИМУ	17
1.7.1. Колатерална циркулација	17
1.7.2. Серолошки фактори	18
1.7.4. Васкуларна резистенција	19
1.7.5. Стање системске циркулације	19
1.7.6. Церебрална венска конгестија	20
1.8. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ АИМУ	22
1.8.1. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> – NIHSS	22
1.8.2. Неурорадиолошка дијагностика	23
1.8.4. Ултразвучни преглед венског система врата	29
1.9. ИСХОД АИМУ	32
1.10. ТЕРАПИЈА АИМУ	34
2. ЦИЉЕВИ РАДА	36
3. ХИПОТЕЗЕ	36
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	37

5. РЕЗУЛТАТИ	46
5.1. ОПИС ПОСМАТРАНЕ ГРУПЕ ИСПИТАНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МОЗГА.....	46
5.1.1. Опште карактеристике испитаника	46
5.1.2. Фактори ризика.....	48
5.1.3 Тежина можданог удара.....	49
5.1.4 Радиолошка слика болести.....	50
5.1.5. Ултразвучни налаз артерија врата.....	53
5.1.6. Ултразвучни налаз унутрашњих југуларних вена (VJI).....	56
5.1.6. ИСХОД АИМУ	62
5.2. УЗ НАЛАЗ VJI КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АИМУ У ДЕСНОЈ ХЕМИСФЕРИ.....	65
5.3. УЗ НАЛАЗ VJI КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АИМУ У ЛЕВОЈ ХЕМИСФЕРИ.....	69
5.4. УЛТРАЗВУЧНИ НАЛАЗ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА.....	72
6. ИСХОД ЛЕЧЕЊА ИСПИТАНИКА СА ИНФАРКТОМ МОЗГА И ПОСМАТРАНИ ФАКТОРИ РИЗИКА, УЛТРАЗВУЧНИ И РАДИОЛОШКИ НАЛАЗ	75
6.1. ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ФАКТОРИ РИЗИКА	75
6.2. ТЕЖИНА АИМУ И ИСХОД БОЛЕСТИ	77
6.3. РАДИОЛОШКА СЛИКА БОЛЕСТИ И УТИЦАЈ НА ИСХОД	79
6.4. УЛТРАЗВУЧНИ НАЛАЗ VJI И ИСХОД БОЛЕСТИ	82
6.4.1. Исход АИМУ, степен инвалидитета и морталитет и параметри VJI код испитаника са АИМУ	82
6.5. УЛТРАЗВУЧНИ ПАРАМЕТРИ VJI КОД ИСПИТАНИКА СА ТЕРИТОРИЈАЛНИМ И ЛАКУНАРНИМ АИМУ	84
6.6. ХИПОПЛАЗИЈА VJI КОД АИМУ	91
6.7. ВЕНСКИ ПАРАМЕТРИ И ЛЕУКОАРАЈОЗА (ARWM)	94
6.8. УЛТРАЗВУЧНИ НАЛАЗ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА И ИСХОД БОЛЕСТИ	94
6.8.1. Ултразвучни налаз каротидних артерија код испитаника са АИМУ лево	94
6.8.2. Ултразвучни налаз каротидних артерија код пацијената са АИМУ десно и исход болести	95
6.8.3. Истострана каротидна стеноза и исход АИМУ.....	96
6.8.5. ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИОНА АНАЛИЗА У ОДНОСУ НА МОРТАЛИТЕТ.....	97
7. ДИСКУСИЈА	101
8. ЗАКЉУЧЦИ	117
9. ЛИТЕРАТУРА	120

1. Увод

1.1. Дефиниција акутног можданог удара

Акутни мождани удар (АМУ) представља поремећај функције мозга који је последица прекида дотока крви или он није довољан да задовољи потребе можданог ткива за глукозом и кисеоником. Ако сметње трају краће од 60 минута, долази до потпуног опоравка – ради се о транзиторном исхемијском атаку или ТИА, када нема оштећења можданог ткива.^{1,2}

1.1.1. Класификација

У зависности од механизма настанка АМУ се може класификовати у две групе:

1. акутни исхемијски мождани удар (АИМУ) – настаје услед оклузије крвног суда
2. акутни хеморагијски мождани удар, настаје услед руптуре, испољава се као: интрацеребрална и/или субарахноидална хеморагија

АИМУ чини 75-80% случајева, док је хеморагијски ређи и јавља се у преосталих 20-25% случајева.^{1,2}

1.1.2. Епидемиолошки подаци

АИМУ је први узрок смртности у Србији код особа женског пола (20,8% свих смртних исхода), док је код мушкараца на другом месту (15,5%).^{(3)³} У свету је трећи узрок смртности, после кардиоваскуларних и малигних болести.

Инциденца можданог удара се креће од 100-300 новооболелих на 100 000 становника. Она расте са старашћу, са специфичном стопом морталитета која се удвостручује после 55. године живота на сваких десет година. Преваленца се креће око 600 оболелих у развијеним земљама до 900 у неразвијеним.

Морталитет се креће између 63,5 до 273,4 на 100 000 становника годишње и највећи је првих месец дана болести и износи 22,9%. Први је узрок инвалидитета и код 20-30% оболелих потребна је стална бригаа.^{1,2}

Да бисмо боље разумели механизам настанка, као и механизам опоравка од АИМУ, потребно је сагледати мождану циркулацију са свим сегментима који је чине (артерије, капилари, вене), као и ефекте исхемије на мождано ткиво.

1.2. Мождана циркулација

Мозак је најбоље прокрвљени орган у телу човека. Од укупно 2% тежине тела колико заузима, прима 15-20% крви од укупног волумена крви коју срце избаци из аорте. Исту количину укупне глукозе и кисеоника из тела потроши за енергетске потребе. Укупан проток крви кроз мозак износи 50ml/min/100 грама ткива мозга. Мозак не поседује резерве хранљивих материја и кисеоника и након пар минута од прекида дотока крви долази до дисфункције мозга. Церебрални проток је добро организован и чине га као и у сваком делу тела артерије, капилари и вене мозга, уз извесне специфичности.⁴

1.2.1. Артерије мозга

Артеријску крв у мозак доводе четири велика крвна суда која су смештена у врату, десно се одвајају од трункуса брахиоцефаликуса, лево директно из аорте, као и из поткључних артерија. Они улазе у лобању где дају своје гране. То су лева и десна унутрашња каротидна артерија (АЦ) и лева и десна вертебрална артерија. Унутрашње каротидне артерије својим гранама хране највећи део хемисфера великог мозга. Свака АЦ доноси 2/5 укупног можданог волумен протока, док на задњу циркулацију отпада 1/5 волумена. Унутрашње каротидне артерије интракранијално дају гране: артерију офталмику, предњу хороидалну артерију и задњу комуникантну артерију и завршавају се са две велике завршне гране: предњом можданом (АСА) и средњом можданом артеријом (АСМ). Хемисфере

малог мозга, потиљачни режањ и мождано стабло исхрањују лева и десна вертебрална артерија са својим главним гранама: артеријом базиларис и две задње мождане артерије. На бази мозга гране ове четири главне артерије из врата спајају се и граде Вилисов прстен или шестоугао, који има значајну улогу у колатералном крвотоку мозга.¹ Главне мождане артерије се даље настављају у кортикалне и перфорантне артерије. Кортикалне артерије граде богату мрежу крвих судова и настављају се у пијалне артерије (лептоменингеалне) које се налазе на површини мозга, у субарахноидалном простору. Лумен артерија се у даљем току сужава, оне пенетрирају мождано ткиво (кору и белу масу) и даље дају паренхимске артериоле окружене астроцитним ножицама. Кортикалне артерије и артериоле улазе у мождано ткиво региона који снабдевају, кору и белу масу.⁵ Пенетрантне гране мале и средње дужине снабдевају кору, док дуге кортикалне пенетрантне гране снабдевају белу масу гируса и центрума семиовале и завршавају се у граничним зонама у којима се преплићу са дубоким перфорантним артеријама. Перфорантне гране су малог калибра и под правим углом се одвајају од стабла главних можданих артерија и оне су терминалне гране.¹ Директно се одвајају од артерија Вилисовог прстена или од почетног дела великих артерија мозга и директно пенетрирају у мождани паренхим. Унутрашња каротидна артерија, предња хороидална артерија, предња комуникантна артерија, средња мождана артерија, задња комуникантна и задња мождана артерија дају перфорантне гране.⁶ Пијалне артерије имају добро разгранату мрежу и међусобно су повезане тако да оклузија неке гране не изазива значајнији поремећај циркулације због колатералног протока. За разлику од њих, паренхимске гране су терминалне, те прекид протока доводи до оштећења мозга. На месту где пијална артерија скреће у мозак субарахноидални простор прави удубљење, тј. Вирхоф Робинов простор, који даље прати артерију и сужава се заједно са артеријом и у њему се налази цереброспинална течност (ЦСТ).⁷

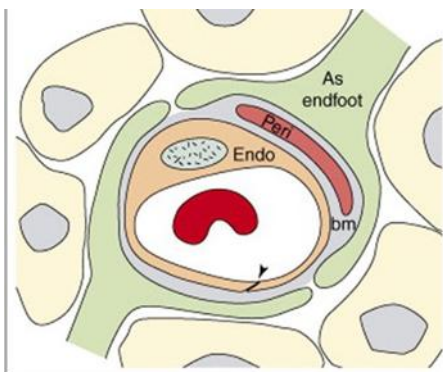
1.2.2. Мождане баријере

Између крвних судова, мозга и ликвора налазе се баријере, које су селективне и омогућавају одржавање равнотеже воде и минералних материја, одржавају

функције неурона, спречавају пролазак штетних материја из крви у мозак. Постоје три баријере. То су баријере између:

1. крви и мозга – хематоенцефална (ХЕБ),
2. крви и ликвора – хороидни плексуси и ликвор у коморама,
3. ликвора и крви – арахноидалне гранулација и венски синуси мозга.⁶

Највећу површину заузима ХЕБ. Она представља везу између лумена крвног суда мозга и ткива мозга. Гради је ендотел крвних судова мозга, на који належе базална ламина, окружена перицитима. Око ових структура налазе се астроцитне ножице околних астроцита. Све ово гради неуроваскуларну јединицу (слика бр.1). Улога ХЕБ није само да буде анатомска или физиолошка баријера, већ је то веома добро изграђен метаболички систем који ствара различите материје које хране нерв и учествују у вазомоторној реактивности.⁸



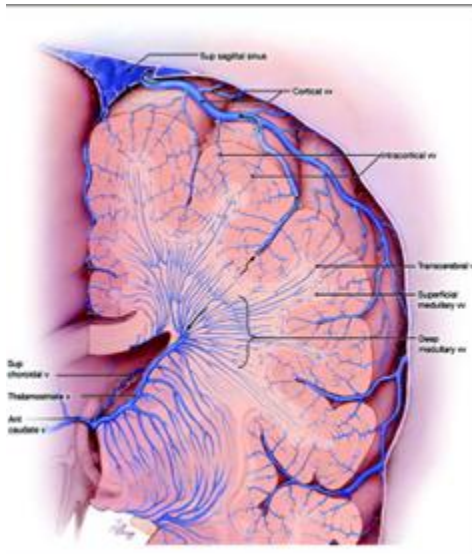
Слика 1. Неуроваскуларна јединица(5)

За ендотел ХЕБ је карактеристично да припада континуираном ендотелу и да има, чврсте везе међу ћелијама које омогућавају селективност, тј. спречавају транспорт одређених метаболита, јона, макромолекула, токсичних и других супстанци.⁹ Пасивно дифундује вода, O₂, CO₂ и мале молекуле

масти. Пасивна дифузија је лимитирана, тако да се активни транспорт остварује помоћу ендотелних ћелија. Оне поседују транспортере који активно транспортују нутријенте из крви у мозак (налазе се апикално) и друге транспортере, учествују у инактивацији токсичних супстанци и избацивању истих из мозга у крв (базолатерално). Овакав ендотел се налази у артериолама, капиларима и венулама.¹⁰ Епителне ћелије хороидних плексуса и ликвор граде крвно-ликворну баријеру, док арахноидални аваскуларни епител директно належе на дуру и тако гради ликворно-крвну баријеру.¹¹

1.3. Венски систем мозга

Цереброспинални венски систем се састоји од интракранијалног и екстракранијалног дела. Интракранијални венски систем чине вене мозга и венски синуси, а екстракранијални унутрашње југуларне вене (VJI) и вертебралне вене. Око 70% крви мозга налази се у венском кориту, $\frac{3}{4}$ те вредности се налази у малим венама и венулама.¹²



1.3.1. Интракранијални венски систем

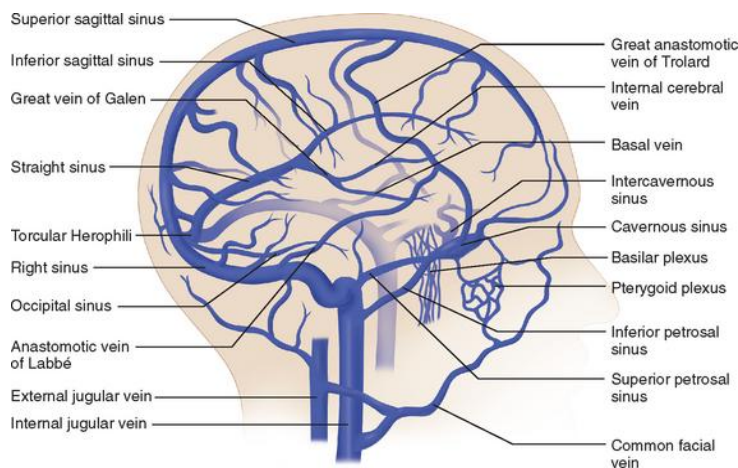
Интракранијални венски систем састоји се из суперфицијалног (површинског) и дубоког. Површински систем се састоји од кортикалних вена које дренирају крв са површина обе хемисфере и површинског дела беле масе у дуралне синусе. Дубоке вене су танки дуги судови, који се пружају под правим углом у односу на бочне коморе и уливају се у субепендималне вене.¹³ Оне дренирају крв из дубоке беле и сиве масе (базалне ганглије, жуљевито тело, таламус и пинеални регион), прате зидове комора и базалних цистерни и уливају се у унутрашњу церебралну и базалну вену које формирају у даљем току велику Галенову вену, а она одводи

Слика 2. Схематски приказ архитектонике венског система мозга на нивоу Монроовог отвора (14). Црна стрелица показује смер венске крви унутар мозга. Sup sagittal sinus = superior sagittal sinus; sup choroidal v = superior choroidal vein; ant caudate v = anterior caudate vein; v = vein; vv = veins

крв у прави синус (слика бр.2). Веза између суперфицијалног и дубоког венског система може се остварити преко трансцеребралних медуларних вена.¹⁴

У основи венска крв се дренира у најближи венски синус, док у се случају дубоких можданих структура крв дренира у дубоке вене. Оба ова система већином се уливају у унутрашње југуларне вене (VJI). Варијације суперфицијалног венског система су скоро правило, док се дубоки венски систем може користити као анатомски оријентир, јер дубоке вене прате коморе.

Вене мозга не поседују мишићни слој у зиду, због чега је он танак и еластичан, а не поседују ни валвуле, због чега проток може бити бидирекциони. Оне излазе из мозга и налазе се у субарахноидалном простору, пробијају арахноидалну опну и дуру и дренирају се у кранијалне венске синусе. Већина церебралних вена се на крају дренира у трансверзални и сигмоидни синус на бази мозга, а они у VJI. Оба интракранијална система имају добро развијен колатерални проток.^{15,16}



Слика 3. Венски систем мозга¹⁷

1.3.2. Вертебрални венски систем

Вертебрални венски систем чине венски плексуси дуж кичменог стуба. Он има богате анастомозе са емисарним венама у задњој лобањској јами, те преко њих и везу са интракранијалним венским системом. У случају повећања венског притиска интракранијално долази до нагле промене смера венског протока према вертебралним венама услед добро развијеног колатералног протока. У каудалном делу вертебрални венски систем је у вези са карличним и простатичним плексусима, а како не поседује валвуле, овим путем се могу ширити инфекција, тромбоза и малигнитети до мозга.¹⁶

1.3.3. Унутрашња југуларна вена

Унутрашња југуларна вена представља највећу вену врата. Она полази од нивоа југуларног форамена, где се сигмодини синус спаја са доњим петрозним синусом и у том нивоу прави прво проширење или булбус (ниво атласа). У даљем току спушта се бочно вратом, прати каротидне артерије и у дисталном сегменту спаја се са поткључном венком и гради брахиоцефалични трункус, који се даље улива у горњу шупљу вену, а она у десну преткомору.¹⁸ VJI поседује валвуле у свом дисталном сегменту, тј. на ушћу, које се потпуно затварају током дијастоле и спречавају враћање венске крви из десног срца. Према аутопсијским студијама присутне су код 86-93% особа.¹⁹ Дијаметри VJI су различити, десна је чешће шира, тј. доминантна и опремљена је компетентном валвулом и то је разлог чешћег пласирања централног венског катетера у десну.²⁰ Валвула на десној VJI је компетентна у 99% случајева, док је лева компетентна у 44%.²¹

Југуларне вене су главни одводни пут крви из мозга у лежећем положају. У седећем положају или при стајању долази до њиховог колапса и активирања других путева, пре свега вертебралних вена. У случају повећаног централног венског притиска (CVP) не долази до колабирања вена при усправљању, те VJI и даље представљају излазни пут крви из мозга. Валсалва маневар или ситуације у којима се симулира исти у усправном положају доводе до отварања валвула, јер притисак у десном срцу надвладава записке.²²

VJI је због танког зида компресибилна и њене димензије се мењају са:

1. променом положаја главе,
2. волуменом венске крви, централним венским притиском (CVP),
3. током респираторног циклуса,
4. годинама живота.

Дијаметар VJI се мења при промени положаја, тј. зависи од постуралности. У лежећем положају дијаметар је највећи и смањује се са повећањем угла који заузима глава у односу на тело. У седећем положају код нормоволемијских особа долази до потпуног колабирања вене.²³ Са променом положаја долази до смањења лумена вене, повећања брзине протока и смањења волумен протока за

50%. Пораст брзине протока није довољан да компензује смањење пречника вене, те долази до пада волумен протока.²⁴ Подизање ногу у Транделебургов положај доводи до повећања дијаметра VJI. Дијаметар VJI варира од методе којом је мерен као и од стања венског система и интраваскуларног волумена. Мерења дијаметра вршена су помоћу компјутеризоване ангиографије (КТА), ултразвучно (УЗ), а постоје и аутопсијски подаци.

Процена дијаметра УЗ прегледом има предност због тога што се може пратити динамика лумена током респираторног циклуса. Током инспиријума код нормоволемијских особа долази до пада интраторакалног притиска и то смањује венски отпор, те долази до смањења лумена VJI и обратно. Током експиријума долази до повећања лумена вене.²⁰ У студији Тартиера и сар. показано је да се димензије VJI у положају супинације просечно на КТА крећу десно 13-20mm, лево 14-16mm, пацијенти су били просечно стари 60 ± 15 година. Мерења су вршена код тешких пацијената у интензивној нези.²⁵ За разлику од ове, у студији Уракова ултразвучно је одређивана димензија VJI код здравих, али млађих особа. Студија је показала знатно мање димензије VJI у положају супинације, максимални дијаметар $VJI \pm SD$ десно $8,5 \pm 2,6$ mm, лево $7,8 \pm 2,8$ mm. Популација је у овој студији била млађа и здрава. Просек година $37,0 \pm 11,5$. Са подизањем главе долази до смањења лумена VJI уз потпуни колапс код већине прегледаних у седећем положају.²³ Према другим УЗ студијама, дијаметар VJI варира од 9,1-10,2mm, а за малу VJI узима се вредност дијаметра < 5 mm, и он се јавља негде до 13,5% десно и 10,6% лево.²⁶ Мала VJI може бити узрок церебралне венске инсуфицијенције, уз повећање венског притиска интракранијално услед смањеног одвођења крви.^{27,28} Са годинама долази до повећања дијаметра VJI, што се може објаснити порастом венског притиска и редукцијом брзине протока, као и дегенерацијом колагених влакана у адвентицији вене, због које се смањује еластичност зида и долази до ширења вене.^{29,30} Дијаметар VJI се мења са годинама, али се однос дијаметра десне и леве не мења.²⁵

1.4. Југуларни венски притисак

Притисак у југуларној вени најчешће одговара централном венском притиску. Изузетак су случајеви када постоји опструкција VJI на нивоу валвуле, југуларни рефлукс, опструкција горње шупље вене или урођено уска VJI. У тим случајевима је притисак у југуларној вени већи од CVP. Мерење CVP изводи се пласирањем катетера у VJI и горњу шупљу вену. CVP одражава притисак у десној преткомори, као и интраваскуларни волумен течности. Повећање CVP се јавља услед повећања венског волумена, које може настати услед слабости срца, претераног задржавања течности код поремећене бубрежне функције, прекомерног уношења течности током лечења, компресије горње шупље вене медијастиналним масама, опструктивне болести плућа, лекова који изазивају вазоконстрикцију венског система – симпатикомиметика. CVP утиче на церебрални венски притисак, а преко њега и на церебрални перфузиони притисак. Нормалне вредности CVP се крећу између 6-9mmHg, повишеним се сматра вредност CVP>10mmHg, док се за ниске вредности узима CVP <6mmHg.³¹

1.4.1. Церебрални перфузиони притисак

Проток крви кроз мозак је регулисан бројним факторима: артеријским притиском, венским притиском и церебралним перфузионим притиском, садржајем O₂ и CO₂, као и PH крви.

Церебрални перфузиони притисак (CPP) представља разлику између средњег артеријског притиска и притиска у венском систему. Садржај интракранијалног простора је под сталним притиском, који одговара притиску у кортикалним венама. Он је у нормалним условима мали и креће се између 2-5mmHg.³² Средњи артеријски притисак (MAP) представља збир дијастолног притиска (DP) и трећине разлике систолног (SP) и дијастолног притиска.

$$MAP \simeq DP + \frac{1}{3}(SP - DP)$$

CPP се одржава сталним када је средњи артеријски притисак између 60-160mmHg, као и церебрални волумен проток, који износи 50ml на 100gr možданог ткива у минути.³³ Одржавање сталности церебралног волумен протока и CPP омогућавају механизми ауторегулације, који су у мозгу најразвијенији и најосетљивији на промене. Пад CPP се дешава услед пада или скока средњег артеријског притиска, или пораста интракранијалног притиска, тј. венског притиска.

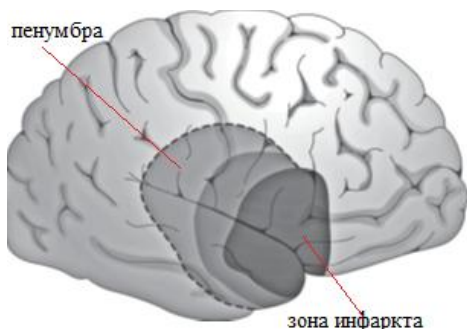
Ауторегулација се остварује преко више система. Један од њих је мишићни, глатка мишићна влакна у зиду крвног суда регују на механички утицај – интраваскуларни притисак. Ауторегулација омогућава одржавање васкуларне резистенције у нормалним условима. Код скока крвног притиска долази до вазоконстрикције, а код пада до дилатације – Бејлисов ефекат.³⁴ Други утицај је преко периваскуларне инервације. Мождане пијалне артерије су инервисане периваскуларним нервима који полазе од аутономних и сензорних ганглија. Симпатичка инервација има улогу у вазоконстрикцији крвних судова, потиче од спиналног горњег ганглиона и има мали утицај у условима нормалног притиска. Парасимпатичка инервација потиче од отичког ганглиона и сфенопалатинског ганглиона. Ослобађање неуротрансмитера ацетилхолина и вазоактивног интестиналног пептида и NO доводи до вазодилатације крвних судова мозга.³⁵ Метаболички продукти метаболизма мозга делују на резистенцију судова, и најчешће су NO, H⁺, K⁺, Ca⁺⁺, аденозин. Овај утицај се нарочито остварује током хипоксије, транзиторне исхемије или током повећане активности неурона и у одсуству ауторегулације.³⁵

Када CPP падне испод нормалних вредности, долази до активирања компензаторних механизма и до дилатације васкуларног корита мозга, чиме се повећава волумен крви у мозгу и повећава екстракција кисеоника у циљу одржавања нормалног метабиличког обрта O₂ у мозгу.³⁶ Услед системских поремећаја са падом средњег артеријског притиска, или услед стенозе или оклузије артерије у мозгу која исхрањује део мозга захваћеног инфарктом, долази до додатног пада CPP уз прекид ауторегулаторних механизма, пада церебралног протока, и ширења инфаркта мозга.³⁷ Са друге стране, нагли скок артеријског крвног притиска са скоком дијастолног преко 120-130mmHg доводи до активирања ауторегулаторних механизма са почетном вазоконстрикцијом, али са даљим растом притиска долази до форсиране дилатације церебралних крвних судова.

Она изазива пад васкуларне резистенције и повећања крвног протока мозга (300-400%), уз прекид ауторегулаторних механизма. То се дешава у условима скока $СРР > 160 \text{ mmHg}$. Хидростатски притисак расте, делује на церебрални ендотел и долази до едема мозга и изласка воде и материја у екстрацелуларни простор.³³ Како на вредности церебралног перфузионог притиска утиче венски притисак, одређивање истог има и клинички значај.

1.5. Патогенеза инфаркта мозга

Неурони мозга су ћелије најосетљивије на недостатак O_2 и гликозе, јер за свој метаболизам троше 20% укупног утрошка кисеоника у телу, и око 150гр глукозе на укупну тежину просечног мозга од 1500гр.³⁸ У интактном ткиву волумен проток износи $40 \text{ ml}/100 \text{ gr}/\text{min}$. У условима пада церебралног протока на $10\text{-}12 \text{ ml}/100 \text{ gr}/\text{min}$ долази до развоја инфаркта мозга, а у зони око инфаркта где је проток између $20 \text{ ml}/100 \text{ gr}/\text{min}$ долази до потпуног прекида синаптичке активности међу кортикалном неуронима исхемичне зоне, односно до престанка електричне активности. Неурони су функционално неми, али структурално интактни. Опоравак неурона је могућ ако се у одговарајућем временском року обнови проток. Ова зона је означена као пенумбра.^{36,39}



Слика 4. Инфарктно језгро уз зону пенумбре⁵¹

У зони око пенумбре постоји олигемија, церебрални проток је редукован и креће се између $20 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, у овој зони у нормалним условима нема оштећења. Међутим, у случајевима хипотензије, повишене температуре и ацидозе долази до погоршања протока у пенумбри и до даље прогресије инфаркта.⁴⁰

Због свега овога терапијске стратегије су усмерене на пенумбру и неуропротекцију, као и на одржавање церебралног перфузионог притиска у нормалном опсегу.

1.5.1. Ћелијска смрт

У зони инфаркта долази до смрти неурона помоћу два главна механизма: некрозе и апоптозе. Недостатак O₂ и гликозе онемогућава синтезу енергетских једињења као што је аденозин-три-фосфат (АТФ), уз отказивање јонских пумпи, ослобађање глутамата и других неуротрансмитера. Отказивање јонских пумпи доводи до поремећаја електролита. Због високе концентрације екстрацелуларног K⁺ долази до ширења деполаризације ка периферним регионима, која доводи до уласка Na⁺ и воде у неуроне и глијалне ћелије и бубрења ћелија-цитотоксичног едема. Последица ексцесивне деполаризације мембране је активирање Ca⁺⁺ волтажно зависних канала и слободан улазак овог јона у неуроне. Као последица деполаризације јавља се и повећано синаптичко ослобађање глутамата који активира NMDA рецепторе који су канали за Ca⁺⁺. У исхемији, сем повећаног ослобађања глутамата постоји и проблем преузимања, те се велика количина глутамата налази у ванћелијском простору. Глутамат активира NMDA и AMPA рецепторске канале на неуронима, који се отварају и омогућавају даљи улаз Ca⁺⁺ у ћелију. Ниво интраћелијског Ca⁺⁺ не зависи само од уласка, већ и од интрацелуларног ослобађања. Глутамат активира фосфолипазе, а оне утичу даље на оштећење ендоплазматског ретикулума и ослобађање Ca⁺⁺ у ћелији. Митохондрије преузимају велики део Ca⁺⁺ и када ниво прерасте могућност акумулације долази до ослобађања у ћелију. На овај начин долази до поремећаја електрохемијског градијента мембране митохондрија, долази до стварања кисеоничних слободних радикала. Митохондрије бубре и из њих се ослобађају протеини (фосфолипазе, протеазе, ендонуклеазе) који доводе до разградње протеина цитоскелета, мембрана и других делова, доводећи до некрозе ћелије. Осим тога, из митохондрија се ослобађају и протеини који учествују у покретању програмиране ћелијске смрти-апоптозе.^{1,41,42}

Током исхемије највећи извор слободних радикала (CP) су митохондрије. Такође, активација глутаматних рецептора доводи до стварања CP, а кисеонички радикали утичу на ослобађање глутамата, тако да долази до ексцесивног повећања. Осим тога, они се стварају током метаболизма арахидонске киселине, која се појачано

ствара у условима исхемије, затим из полиморфонуклеарних леукоцита у току инфламације. Нарочито су важни у зони пенумбре. Неуронални азот оксид (NO), има важну улогу у оштећењу неурона, док онај ослобођен у ендотелу има неуропротективну улогу. NO има улогу у програмираној ћелијској смрти и ослобађа се из инфилтрираних Le у зони исхемије.

Ослобођени CP имају улогу у липидној пероксидацији мембране и њеном оштећењу. Фосфолипазе ослобођене током исхемије, осим што учествују у стварању CP, делују на погоршање ацидозе, стварање леукотријена који оштећују ендотел малих крвних судова и доводе до стварања вазогеног едема. Такође у метаболизму фосфолипида ослобађа се и фактор активације тромбоцита који учествује у вазоконстрикцији, агрегацији леукоцита и поремећају крвно моздане баријере. Екситотоксичност глутамата се испољава и оштећењем васкуларног ендотела и крвно моздане баријере.

У зони исхемије након сат времена од оклузије, као и током 24-48 сати реперфузије, долази до запаљенске реакције уз ослобађање цитокина, интерлеукина и туморског фактора некрозе из активираних ендотелних ћелија, астроцита и периваскуларних инфламаторних ћелија. Ови цитокини заједно са CP и простагландинима активирају миграцију Le у оштећено ткиво. Леукоцити се везују за адхезионе молекуле који су експримирани на ендотелу и на тај начин мигрирају у ткиво. Ослобођени Le у ткиву мозга ослобађају грануле које доводе до даље деструкције ткива и некрозе, тако да исхемично оштећење прелази у запаљенски тип оштећења. Леукоцити изазивају оштећење на више начина – оклузијом малих крвних судова – „no-reflow“ феномен, поремећајем вазомоторне реактивности због вазоконстрикције. Они повећавају пропустљивост малих крвних судова, као и количину CP и цитокина.^{1,41,42} У ширењу имуног одговора и ремоделовању екстрацелуларног матрикса важну улогу имају матрикс металопроотеиназе (ММП) ослобођене из активираних Le, микроглије и астроцита. У исхемијском ткиву долази до експресије гена који кодирају за инфламаторне цитокине, адхезионе молекуле, као и ензиме који имају улогу у одложеном исхемичном оштећењу.

Апоптоза или програмирана ћелијска смрт се јавља у зонама са благом исхемијом, као што је у зони пенумбре, јер у њој постоји довољно енергије за експресију гена

који кодирају протеине, а који учествују у ћелијској смрти. Апоптозу започињу цитохром оксидазе и Ca^{++} , који активирају протеазе и капсазе које директно оштећују ћелије. Други механизам је експресија гена. Уочена је повећана експресија гена за смрт ћелије у неуронима код којих је дошло до фрагментације ДНА.⁴³ Трећи механизам смрти нервне ћелије у исхемији је некроптоза, код које се смрт ћелије у условима који не одговарају апоптози покреће генима за ћелијску смрт, а биохемијски и ултраструктурно су присутне карактеристике апоптозе и некрозе у једној ћелији.⁴⁴

1.5.2. Оштећење крвномождане баријере

Осим утицаја на мождане ћелије, исхемија доводи до оштећења крвно мождане баријере, што се остварује преко ММП, које доводе до протеолитичког дејства на баријеру, доводећи до разградње чврстих веза између ендотелних ћелија. То доводи до вазогеног едема, хеморагичне трансформације и леукоцитне инфилтрације⁴⁵. У условима исхемије ендотелне ћелије луче ендотелин и NO, као и неуротофине који имају улогу у заштити ткива. Ендотелне ћелије се такође мењају у току исхемије са деградацијом органела, нарочито митохондрија и ендоплазматског ретикулума, појавом аутофагозома. Вазогени едем настаје услед оштећења баријере и повећане пермеабилности воде и састојака плазме, тако да долази до ширења екстрацелуларног простора.⁴⁶

1.6. Етиологија АИМУ

Главни узроци АИМУ су тромбоза, емболија и глобална исхемија (хипоперфузија). У зависности од величине артерије, као и територије коју васкуларизује, испољиће се клиничка слика и тежина АИМУ.⁴⁷ Тромбоза представља запушење артерије на месту где постоји оклузивни процес. Може настати на месту сужења екстракранијалних и интракранијалних артерија. Најчешћи разлог је атеросклероза. Атеросклероза представља инфламаторни одговор зида крвног

суда на оштећење ендотела које настаје услед деловања фактора ризика. Ендотелна дисфункција је главни разлог настајања атеросклерозе. Њу могу изазвати механички, хемијски и инфламаторни фактори. Хипертензија делује преко директног притиска на зид крвног суда, на рачвама великих артерија долази до турбуленције, док понављан и дуготрајан спазам артерије као реакција на хипертензију такође доводи до механичког оштећења ендотела. Хипергликемија и хиперлипидемија различитим механизмима оштећују ендотел, као и инфекције. На оштећеном ендотелу долази до нагомилавања масних материја, од чега је најзначајнији оксидисана модификација LDL (липопротеини ниске густине). Они су снажан хемотаксијски агенс који привлачи моноците и Т лимфоците. Моноцити се трансформишу у макрофаге, који уносе и разграђују липиде и прелазе у „пенасте ћелије“, које представљају ране знаке атеросклерозе. Смрт ових макрофага путем некрозе или апоптозе доводи до стварања липидног језгра. Са даљом прогресијом атеросклерозе долази до имунопролиферативног одговора глатких мишићних ћелија и колагеном богатог матрикса, који доводе до задебљања зида стварања фиброзне капе изнад плака и сужавања крвног суда. Током даље прогресије долази до смрти ендотелијалних, пенастих и глатких мишићних ћелија, што доводи до дестабилизације и руптуре плака. На месту руптуре фиброзне капе долази до изласка садржаја плака, који је изразито тромбоген, те на месту плака долази до оклузије крвног суда или се емболус крвном струјом преноси даље.⁴⁸ Атеросклероза је одговорна за 15-20% свих АИМУ.⁴⁹

До измене зида крвног суда могу довести запаљења – васкулитиси, дисекција, фибромускуларна дисплазија, вазоконстрикторни синдроми, урођене хипоплазије, болест тоуатоуа и директна компресија интракранијалних маса (тумор, хематом). Измена зида крвног суда може се јавити и у најдисталнијим сегментима васкуларног система, перфорантним артеријама. Промене су најчешће последица хипертензије и дијабетеса, са липохијалинозом и фибриноидном некрозом и тада говоримо о болести малих крвних судова. Оклузија даје мање инфаркте величине до 15mm, уз типичну клиничку слику лакунарних синдрома, или дифузно пропадање перивентрикулане беле масе мозга – леукоарајоза. Болест малих крвних судова је узрок 20% АИМУ.⁵⁰

Емболизација је други механизам који је одговоран за настајање АИМУ. Емболуси из проксималних сегмената крвотока доспевају до мозга, где оклудирају суд. Они најчешће потичу из срца али могу потицати из великих крвних судова (аорте, каротидних и вертебралних артерија врата, интракранијалних артерија), а најчешће су последица руптуре атеросклеротског плака. Кардиоемболизација је узрок 20-30% АИМУ.⁴⁹ Емболуси из срца најчешће настају услед поремећаја срчаног ритма, болести валвула, слабости срца. Из венске циркулације угрушак може доћи до мозга, кроз отворе на срцу као што су дефекти на срчаним преградама, кроз артериовенске малформације у плућима, али су ово ређи узроци.⁵¹

Табела 1. Узроци кардиоемболијског АИМУ⁵¹

Висок ризик за емболизацију	Низак или несигуран ризик
Атријална фибрилација	Patent foramen ovale
Преткоморско лепршање	Анеуризма атријалног септума
Синдром болести синусног чвора	Пролапс митралне валвуле
Left atrial appendage thrombus	Калцификована аортна стеноза
Тромб у левој преткомори	Фиброеластом
Миксом у левој преткомори	Акинезија или дискинезија сегмента зида коморе
Митрална стеноза	Giant Lambel excrescence
Механичке валвуле	Субаортна хипертрофична кардиомиопатија
Инфективни ендокардитис	Конгесивна срчана слабост
Неинфективни ендокардитис	
Скорашњи инфаркт предњег зида срца	
Миксом у левој комори	
Дилатативна кардиомиопатија	

Емболусе најчешће чине тромботичне масе, али могу бити састављени од масти, гаса, холестерола, малигних ћелија, бактерија и материјала који је путем инјекције доспео у крвоток.⁵¹

Хемодинамски поремећаји могу бити узрок исхемијског možданог удара и најчешће се јављају услед срчане слабости и системске хипотензије, што доводи до глобалне хипоперфузије. У условима присутне ауторегулације не долази до поремећаја možдане функције, јер мозак на хипоксију и хипотензију регулише

дилатацијом артериола и на тај начин побољшањем перфузије. Код болесника са срчаном слабошћу због декомпензације ових система, артериоле су максимално дилатирани, тако да на додатно погоршање не могу више реаговати дилатацијом, те долази до исхемије у најдисталним зонама и граничним зонама. Са падом ејекционе фракције долази до пада цереброваскуларне реактивности и на тај начин и до пада церебралног крвног протока.⁵² Овде постоји јасна Вирхофова тријада са стазом крви због лоше срчане активности, хиперкоагулабилним стањем и оштећењем ендотела. Глобална хипоксија мозга доводи до инфаркта у граничним зонама између два артеријска стабла (watershed), нарочито ако постоји и лезија крвног суда. Осим тога, она се сматра узрочним фактором промена беле масе мозга. Код болесника са срчаном слабошћу се веома често налазе „неми“ инфаркти – 20-40%, док код оних без срчане слабости проценат јављања је 0-12%.⁵³

1.7. Преживљавање ткива мозга код АИМУ

Основни фактори који делују на преживљавање ткива у исхемији су они који делују на очување пенумбре и то су:

1. Колатерална циркулација
2. Серолошки фактори
3. Промене на месту опструкције
4. Резистенција микроваскуларног корита
5. Стање системске циркулације.⁵¹

1.7.1. Колатерална циркулација

Колатерална циркулација представља везу међу великим артеријама у врату, на бази мозга, као и међу кортикалним артеријама које у условима поремећене циркулације могу да надоместе недостатак. Вилисов прстен на бази мозга је важан колатерални проток, али његова функционалност зависи од његове анатомске

комплетности. Код 16,6% у општој популацији је комплетан, инкомплетност предњег и задњег сегмента се јавља подједнако у 20% особа, чешће су аномалије код женског пола.⁵⁴ Између артерија у условима стенозе или оклузије суда дистално од Вилиса развија се кортикални колатерални проток, а чине га пијалне артерије. Јавља се између предње, средње и задње мождане артерије. Величина овог протока зависи од броја грана и величине лумена. Код особа са хипертензијом и дијабетесом је компромитован због сужења малих артерија и артериола, тј. болести малих крвних судова.⁵¹ Према неким истраживањима, у болести малих крвних судова захваћене су и венуле, а нађена је и церебрална венска конгестија, као последица рефлукса на VJI.^{55,56}

1.7.2. Серолошки фактори

Састав крви утиче на исход АИМУ. Хипоксија покреће исхемијску каскаду, низак ниво шећера потенцира смрт ћелије, што доводи до погоршања исхемије преко ослобађања CP.⁵⁷ Хипергликемија у АИМУ услед анаеробне гликолизе доводи до ослобађања киселих продуката и настанка ацидозе која доводи до последичног оштећења ткива.^{58,59} Повећане вредности Ca⁺⁺ у крви су узрок тежег можданог удара и лошег исхода.⁶⁰ Хипоалбуминемија има лош прогностички значај за АИМУ.⁶¹ Фактор инфламације (CRP) има утицај на исход, повишене вредности на почетку АИМУ су предиктор лошег исхода.^{62,63} Повишена вредност хематокрита у акутној фази делује као независан фактор лошег исхода, јер смањује могућност реперфузије и очување пенумбре. Са друге стране, када посматрамо дугорочни исход, пад хематокрита и хемоглобина смањује опоравак код пацијената са АИМУ.^{64 65}

1.7.3. Промене у оклудираним крвним суду

Тромб у суду слабо адхерише за зид крвног суда и често мигрира дистално. Он активира ендогени тромболитички систем, који укључује ткивни активатор плазминогена (tPA), који доводи до разградње тромба. Истовремено се активира и

инхибитор tPA. Нагла опструкција изазива додатну вазоконстрикцију суда. Тромболиза, пролаз угрушка и престанак вазоконстрикције доводе до реперфузије у исхемијској зони. Ако је до реперфузије дошло кратко време након оклузије, долази до брзог опоравка. У другим случајевима, угрушак може пропагирати проксимално и дистално дуж суда, блокирајући потенцијане колатералне судове, изазивајући оклузију колатералних судова и доводећи до неуролошког погоршања. Присуство хиперкоагулабилног стања потпомаже ширењу тромба.⁵¹

1.7.4. Васкуларна резистенција

Церебрални крвни проток зависи не само од стања великих артерија мозга већ и од стања артериола, капилара и венула у којима се налази велика количина крви. Иако су судови мањег калибра <100 μ m, они имају способност да у поремећеним метаболичким или хемодинамским условима реагују одржавајући проток сталним, тј. одржавају васкуларну резистенцију. Васкуларна резистенција је обрнуто пропорционална церебралном протоку, јер и мале промене дијаметра ових судова доводе до сигнификантних промена у церебралном протоку.³² Код болесника који имају хипертензију и дијабетес услед измене микроциркулаторног корита у смислу задебљања зида суда, суд постаје слабо осетљив на надражаје, те долази до поремећаја васкуларне резистенције и немогућности компензације протока у условима исхемије. АИМУ доводи до биохемијских промена са ослобађањем материја које покрећу механизме активације тромбоцита, адхеренцију леукоцита, нагомилавање еритроцита и поремећај микроциркулације. Са друге стране, хипервискозност, тромбоза у микроваскуларном кориту, је разлог што и код реканализације не долази до опоравка.⁵¹

1.7.5. Стање системске циркулације

На церебрални проток утиче артеријски притисак, волумен крви у циркулацији, вискозност крви и стање срца. Утицај артеријског притиска је највише изучаван, јер од њега директно зависи церебрални перфузиони притисак. Скок средњег

артеријског притиска преко 160mmHg доводи до колапса механизма ауторегулације са максималном дилатацијом васкуларног корита и повећањем волумен протока до 3-4 пута.³³ Низак крвни притисак доводи до смањења церебралног волумен протока и код протрахованог дејства до исхемије. На вискозност крви нарочито утиче ниво хематокрита, као и фибриноген. Уочено је да крв са хематокритом од 0,50 има двоструко већу вискозност од оне са 0,40. Постоји инверзна корелација између хематокрита и церебралног волумен протока.⁶⁶ Срчана слабост доводи до пада церебралног протока и до 30% код тежег облика срчане инсуфицијенције. Мозак је способан да механизмима ауторегулације компензује лош аутпут из срца. У хроничном стању срчане слабости долази до прилагођавања мождане циркулације и померања границе за пад церебралног протока, на мању од 60mmHg. У хроничној инсуфицијенци срца постоји присуство благе хипокапније, која доводи до вазоконстрикције, а самим тим смањења церебралног протока.⁶⁷ Са друге стране, срчана инсуфицијенција индукује неурохормоналне контрарегулаторне механизме са појачаним дејством симпатикуса и активирањем ренин-ангиотезин система. Повећана симпатичка активност нађена код пацијената са АИМУ удружена је са лошом прогнозом. Она је такође узрок повишеног централног венског притиска. Код умерене слабости срца пад протока се може јавити при напору.⁶⁸ Код срчане слабости тежег степена, постоји високи ризик од понављања АИМУ, уз постојање већег раног и касног морталитета.⁵²

1.7.6. Церебрална венска конгестија

Церебрална венска конгестија (CVC) представља застој крви у венском систему мозга. Може се јавити услед тромбозе венских синуса интракранијално, оклузије југуларне вене, затим услед аномалија главног изводног пута VJI, или услед системског повећања венског притиска који одговара CVP. Утицај CVC на паренхим мозга изучаван је код церебралне венске тромбозе. Акутни утицај локалне венске конгестије у пределу тромбозе синуса на мождано ткиво изазива пад протока, пад перфузије, развој исхемије, уз појаву цитотоксичног и вазогеног едема.¹⁵³ Последњу деценију CVC је у жижу неуролошке јавности ушла бројним

истраживањима у мултиплој склерози (MS). Код MS је разматрана улога венске стазе у хроничној инфламацији, такође је утврђена веза између церебралне венске инсуфицијенције и тежине болести.^{69,27}

CVC се оптужује за настанак и других неуролошких поремећаја, као што је транзиторна глобална амнезија (TGA), леукоарајоза, главобоља провоцирана кашљем и нормотензивни хидроцефалус.⁷⁰ У овим болестима је разматран хронични утицај CVC, осим у TGA, где постоји интермитентни поремећај крвотока, који је последица југуларног рефлукса током активности које одговарају Валсалва маневру.⁷¹ На основу свега изнетог можемо претпоставити да код АИМУ присуство CVC изазива повећање притиска у венском систему мозга. CVC даље доводи до пораста интракранијалног притиска, пада перфузије, пада протока, оштећења крвождане баријере и едема мозга. У венском кориту због конгестије постоји Вирхофова тријада са стазом крви, хиперкоагулабилним стањем и оштећењем ендотела, што додатно оштећује микроциркулацију и води до ширења исхемије.

1.8. Дијагностички поступци АИМУ

Акутни исхемијски мождани удар представља ургентно стање, које захтева ургентну дијагностику и терапију. Дијагностички поступак се започиње неуролошким прегледом, током којег се узимају анамнестички подаци о времену настанка болести и факторима ризика. Време настанка је кључно у даљем планирању дијагностике и терапијских стратегија. Код пацијената са говорним поремећајем, поремећеним стањем свести и код можданог удара примећеног након буђења, ти подаци су непоуздани. Фактори ризика за настанак АИМУ су битни ради етиолошког разјашњења АИМУ.

1.8.1. National Institutes of Health Stroke Scale“ – NIHSS

За процену тежине неуролошког дефицита код АИМУ користи се “ National Institutes of Health Stroke Scale“ – NIHSS.² Ово је највише коришћена скала, садржи максимално 42 поена, што одговара леталном исходу. Има 11 ставки које се испитују, и код сваке се одговор бодује од 0-4. Она обухвата процену стања свести, покретљивост булбомотора, ширину видног поља, мимичне мускулатуре, моторику горњих и доњих екстремитета, бодује се сваки екстремитет посебно, постојање атаксије, измену сензибилитета, говора у смислу афазиије и дизартрије и феномен занемаривања – неглекта.⁷² Ова скала је валидирана за истраживања можданог удара и процену неуролошког дефицита.^{73,74} Осим тога се може користити и за процену исхода.⁷⁵

Табела 2. Процена тежине можданог удара на основу NIHSS⁷³

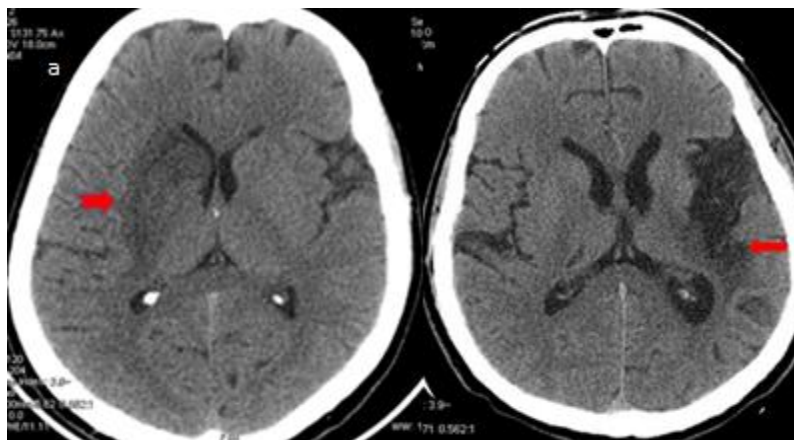
NIHSS	Тежина можданог удара
0	Нема симптома можданог удара
1-7	Благи мождани удар
8-17	Умерено тежак мождани удар
18-25	Тежак мождани удар

Процену треба да изводи сертифициковано особље. Постоји разлика скорa код исте величине лезије у мозгу ако постоји афазија, јер је у том случају скор код пацијената са лезијом леве хемисфере и говорним поремећајем већи за 5.

1.8.2. Неурорадиолошка дијагностика

У дијагностиковању лезије АИМУ неопходна је визуализација мозга компјутеризованом томографијом (КТ) или магнетном резонанцом (МР).

Најдоступнија и најчешће коришћена неконтрастна КТ омогућава нам да утврдимо присуство и величину исхемијске лезије. У акутној фази, која траје првих 24h од настанка АИМУ, виде се рани знаци инфаркта: хипердензни знак крвног суда због присуства тромба – “знак врпце“, заравњеност сулкуса изнад оштећене хемисфере, губитак границе између сиве и беле масе, губитак инсуларног усека, хипоатенуација нуклеуса лентиформиса. Промене су последица цитотоксичног едема. У даљем току у субакутној фази, која траје од 24h до 5 дана, види се хипоатенуација ткива у дистрибуцији инфаркта која је последица вазогеног едема, даље инфаркт улази у хроничну фазу уз неуронални губитак и хиподензитет који је изразитији.⁷⁶



Слика 5. Лево: КТ мозга ,49г,ж, лева плегија, акутни инфаркт – PACI
Десно: 43г, м, десна пареза, хронични инфаркт – PACI

Коришћењем контраста приликом КТ перфузије може се уврдити присуство пенумбре, а ангиографијом стање крвних судова.⁷⁷

Oxfordshire Community Stroke Project Classification

За локализацију и територијалну захваћеност мозга инфарктом на КТ мозга користи се Оксфордска класификација. Према њој, типови АИМУ се деле на:

1. инфаркт у тоталној предњој циркулацији – ТАСИ (инфаркт у предњој циркулацији који захвата кору и субкортекс),
2. парцијални инфаркт предње циркулације – ПАСИ (мањи претежно кортикални инфаркт),
3. инфаркт у задњој циркулацији – РОСИ, (инфаркт јасно ограничен на задњи територијални инфаркт – вертебробазиларни слив),
4. лакуарни инфаркт – ЛАСИ (лакуарни инфаркт, мањи од 1,5cm, услед оклузије перфорантних грана).⁷⁸

Ова класификација има предиктивни значај у односу на исход. Пацијенти са ТАСИ субтипом имају већи морталитет, тежи морбидитет, чешће компликације (респираторне, уринарне и конвулзије), док они са исхемијом у задњем сливу РОСИ, имају чешће рекурентне АИМУ.⁷⁸ Проблем се јавља код разликовања мањег кортикалног инфаркта од лакуарног, јер је етиолошки механизам у овим случајевима различит. У том случају допуна МР може разрешити дилему.⁷⁹

Магнетна резонанца мозга и МР дифузија

У акутној фази инфаркта мозга за утврђивање присуства врло раних лезија (цитотоксични едем), МР дифузија (DWI) је показала високу сензитивност (88-100%) и специфичност (86-100%).^{80,81} Конвенционалне технике МР нису најбоље у доказивању цитотоксичног едема, тј. у доказивању акутне фазе инфаркта. Након 24 h се на T1 и T2 секвенцама визуализује инфаркт, јер се ради о вазогеном

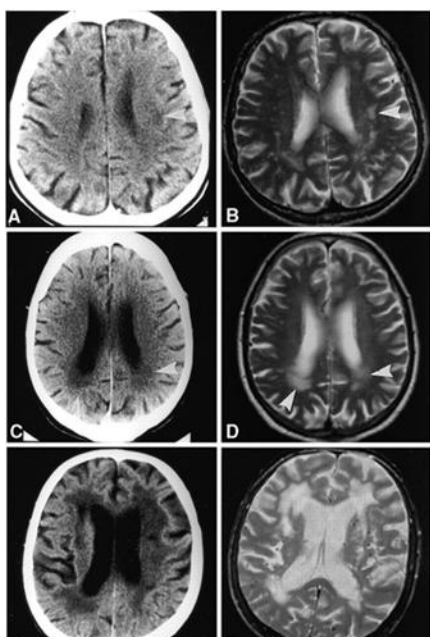
едему. У случајевима АИМУ, када нам је потребно открити пенумбру или продужити прозор за примену тромболитичке терапије, ради се МР перфузија и анализом дифузије и перфузије утврђује се постојање пенумбре. МР ангиографија омогућава увид у крвне судове врата и главе и има значаја нарочито код ређих узрока оштећења крвних судова, као што је дисекција каротидне или вертебралне артерије, фибромускуларна дисплазија и венска тромбоза.⁷⁷

Преглед беле масе мозга

Неурорадиолошки преглед обухвата и преглед беле масе. Он се може обавити помоћу КТ или МР. Леукоарајоза представља промену беле масе, која се као хиподензитет види на снимцима КТ мозга, или као хипердензитет на снимцима магнетне резонанце мозга на Т2 секвенцама и „fluid attenuated inversion recovery“ – FLAIR секвенцама, уз непостојање промена на Т1 секвенцама.^{82 83}

ARWMC скала – Age-Related White Matter Changes

ARWMC скала процењује измену беле масе хемисфера и скорује се са 4 степена. Процена се врши на КТ или МР снимцима и FLAIR секвенцама МР(слика бр 6).



Промене беле масе		Лезије у базалним ганглијама	
0	Нема промена	0	Нема промена
1	Фокалне лезије	1	1 фокална лезија (>5мм)
2	Почетне конфлуентне лезије	2	>1 фокалне лезије
3	Дифузно захватање целог региона Са или без U влакана	3	Конфлуентне лезије

Табела 3.Скоровање према ARWMC.⁸⁴

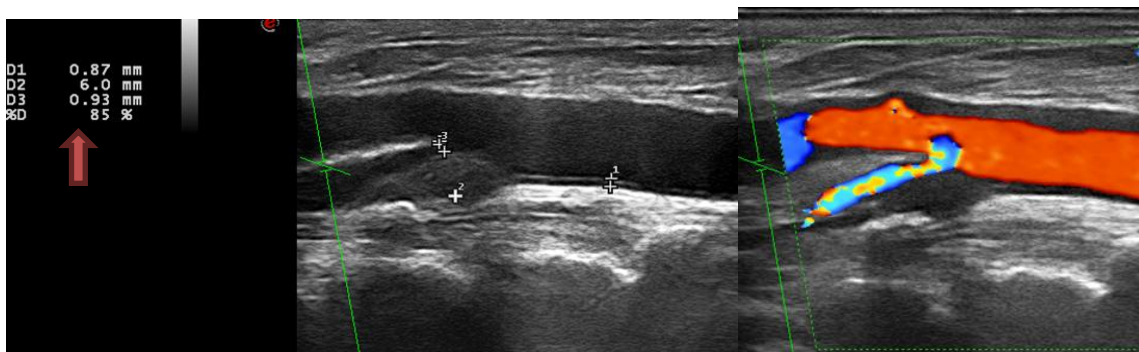
Слика 6. ARWMC на КТ и МР⁸⁴

За детекцију средњих и изражених промена беле масе сензитивност је подједнака код оба метода, као и за одређене локализације. Мале промене и појединачне лакуне се боље детектују помоћу МР.⁸⁴

1.8.3. Ултразвучна дијагностика артерија врата и главе

Коришћењем ултразвука (УЗ) можемо извести преглед крвних судова врата и главе. Преглед крвних судова врата даје податке о изгледу зида крвног суда, дијаметру, присуству атеросклеротских плакова и сужења које они изазивају. Он нам такође даје увид у постојање морфолошких промена судова, са кривинама, прегибима, или урођењим сужењима суда. Код дисекције крвног суда може се регистровати двоструки лумен или тромб у крвном суду.

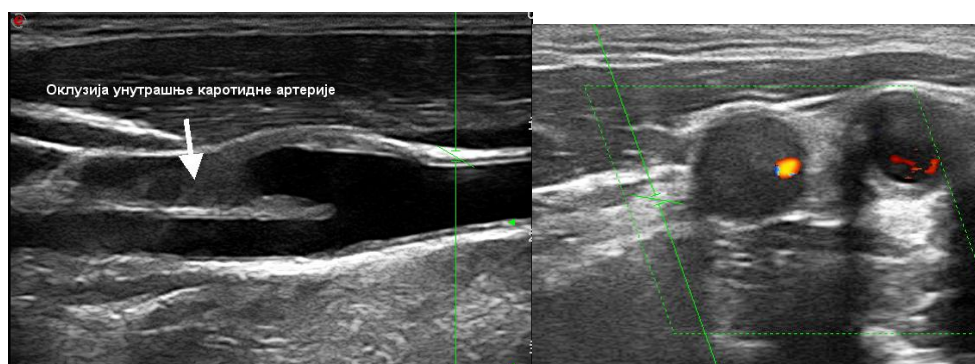
Intima-media thickness (IMT) се мери УЗ и представља дебљину интимае и медије. Задебљање представља рани знак атеросклеротске болести, као и знак ремоделовања артерије са увећањем медије. Ултразвучно мерење ИМТ добро корелише са хистолошким налазом и представља поуздан налаз субклиничке атеросклерозе „in vivo“.⁸⁵ Ултразвучно плак се види као задебљање зида које проминира за 0,5mm у лумен, или проминира у суд за 50% од ИМТ-а, или је дебљине веће од 1,5mm.⁸⁶



Слика 7. лево: Преглед у Б-моду, ИМТ-0,87mm, у булбусу фибролипидни плак који редукује лумен 85%, десно: исти крвни суд у Color Dopler-у.

Повећан ИМТ је значајан предиктор кардиоваскуларног ризика, независно од присуства традиционалних фактора ризика за васкуларне догађаје.^{87,88,89} Посматрање ИМТ уз разматрање присуства плака и фактора ризика показало се као значајан предиктивни налаз коронарне болести.⁹⁰

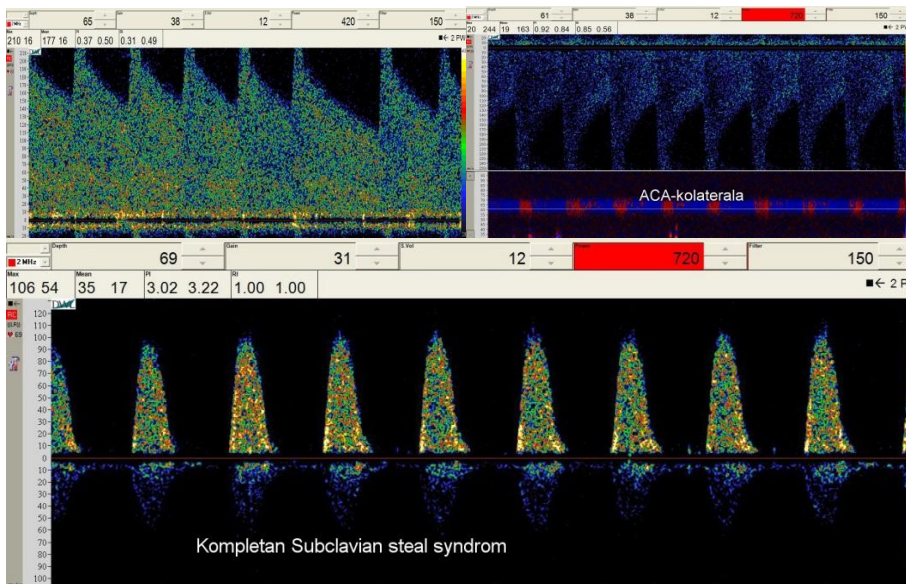
Визуализацијом плака ултразвуком можемо проценити квалитет, површину и васкуларизацију плака, као и процену степена сужења које он прави. Плак који даје стенозу већу од 50% је хемодинамски значајан. Сензитивност УЗ у односу на КТ ангиографију за одређивање стенозе је 86%, док је за оклузију већа – 96%.⁹¹ Приликом посматрања ризика од настанка АИМУ услед болести великих крвних судова није пресудан само степен стенозе коју плак даје, већ и његов изглед, дебљина, ехогеност, потенцијал за руптуру, површина. До скоро се сматрало да присуство калцификата говори у прилог стабилности плака, али су последње студије показале да као и код калцификације коронарних артерија, где постоји повећан ризик од инфаркта срца, присуство калцификованих плакова у крвним судовима врата повећава ризик од možданог удара. То се објашњава највероватније присуством масних плакова у другим деловима васкуларног система, тако да је присуство калцификованих плакова маркер, а не узрок АИМУ.⁹²



Слика 8. (УЗ прегледи код наших пацијената): лево: оклузија унутрашње каротидне артерије у постбулбусном сегменту, лонгитудинални притум, десно: субоклузија у булбусу, на попречном пресеку.

Транскранијални доплер крвних судова

Транскранијални доплер (ТЦД) представља ултразвучно снимање протока у крвним судовима мозга у реалном времену. Сензитиван је за детекцију колатералног протока интракранијално, детекцију вазоспазма код субарахноидалне хеморагије, као и процену церебралне ауторегулације. То је једина метода којом се у реалном времену могу детектовати микроемболусни сигнали, пратити њихов број, одговор на терапију. Може се такође користити за детекцију присуства десно-левог шанта код сумње на парадоксалну емболизацију. Овом методом се може поставити сумња на интракранијалне стенозе и оклузије. TCD се користи при праћењу тромболизе и побољшању ефекта тромболизе. Искоришћена је механичка енергија УЗ за побољшање разградње тромба.⁹²



Слика 9. лево: високостепена стеноза у каротидном сифону
десно: турбулентни проток у АСА јер учествује у колатералном протоку

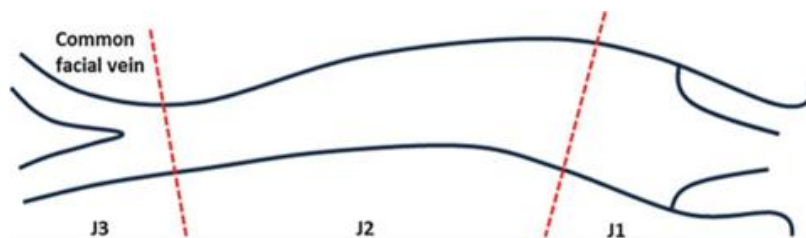
Слика 10.
Реверзан проток у а.vertebralis(a.v.) због високостепене стенозе поткључне артерије, пре одвајања а.vertebralis.

1.8.4. Ултразвучни преглед венског система врата

Венски систем врата се као и артеријски може прегледати свим ангиографским методама, али најлакши и најбезбеднији начин је ултразвучним прегледом. Он обухвата преглед унутрашњих југуларних вена и вертебралних вена.

VJI полази од нивоа југуларног форамена након спајања доњег петрозног синуса са сигмоидним синусом и директан је њихов наставак. На месту спајања постоји мање проширење, које је недоступно УЗ прегледу – булбус VJI, који се налази на нивоу трансверзалног наставка атласа.¹⁸ Од нивоа С2 вратног пршљена VJI је доступна УЗ прегледу и разликују се три анатомска дела:

- J3 је рострални део, одмах након изласка из лобање и пружа се до спајања са бочном фацијалном веном, најчешће у нивоу каротидне бифуркације.
- J2 полази од бифуркације и пружа се до суправалвуларног дела, и највише се експлорише
- J1 обухвата валвуларни сегмент и мањи сегмент са проширењем непосредно суправалвуларно.²⁰



Слика 11. Схематски приказ унутрашње југуларне вене.²⁰

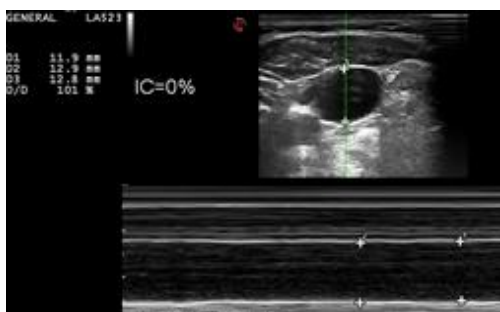
Ултразвучни преглед VJI обухвата и преглед валвула. За разлику од интракранијалног венског система који је без валвула, као и вертебралних вена у врату, VJI има валвуле.¹⁶ Оне се налазе одмах након проширења, проксимално од булбуса, и физиолошки се потпуно затварају током дијастоле, тако да превенирају ретроградни проток из десне преткоморе.⁹³ Оне су најчешће танке и бикуспидалне (66-90%), ређе су монокуспидалне а најређе трикуспидалне.⁹⁴ Валвула на десној VJI је компетентна у 99% случајева, док је лева компетентна у 44%²¹, што је

разлог доминантности десне VJI, а и узрок је асиметричне дренаже крви из мозга. Некомпетентна валвула доводи до рефлукса – враћања крви из десног срца у VJI, што доводи до разлике између притиска у десној преткомори, који може бити нормалан, и повишеног притиска у VJI.⁹⁵ У том случају долази до повећања церебралног венског притиска, иако је системски венски притисак у десном срцу нормалан. И поред компетентне валвуле, у старости се може јавити спонтани рефлукс.⁹⁶ Ултразвучни преглед VJI обухвата мерење дијаметра при спонтаном дисању, максималног при експиријуму и минималног при инспиријуму. Постпроцесно се израчунава индекс колапсибилности, а мерење дијаметра у антериопостериорном и бочном правцу омогућава процену ареје. Дијаметар и његово варирање током респирације могу се користити за процену CVP и интраваскуларног статуса пацијента. Одређивање максималног (Dmax) и минималног дијаметра (Dmin) при спонтаном дисању омогућава нам израчунавање индекса колапсибилности (IC):

$$IC=(Dmax - Dmin)/Dmax \times 100$$

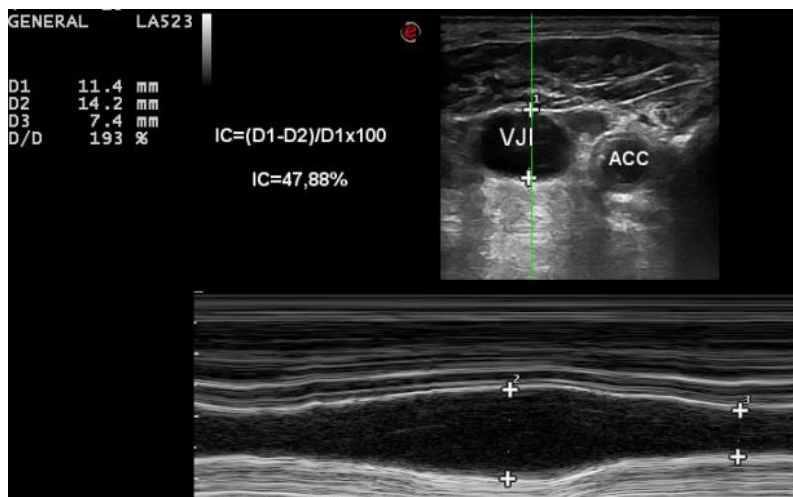
IC се изражава у процентима.²⁰ У ехокардиографији постоје званичне препоруке за извођење IC доње шупље вене (VCI), ради процена централног венског притиска и волумен статуса пацијента.⁹⁷ Визуализација VCI није доступна у свим случајевима, те се у том случају може се користити IC VJI, јер се она директно улива у горњу шупљу вену. Мало је студија са проценом IC VJI код здравих. Ураков је пронашао чврсту негативну корелацију између дијаметра VJI и IC. Такође постоји јасна корелација између положаја главе и IC. У седећем положају долази до пораста IC све до потпуног колапса вене, када он износи 100%. Такође, у положају главе од 30°, IC је био обострано већи од 60% код нормоволемијских

особа.²³ Одређивање дијаметра и IC VJI је значајно пре свега ради процене CVP и волумен статуса пацијента. Повишен CVP (инвазивно мерен) је >10mmHg, док је мали <6mmHg. Поређење више УЗ метода са инвазивним одређивањем CVP пласирањем

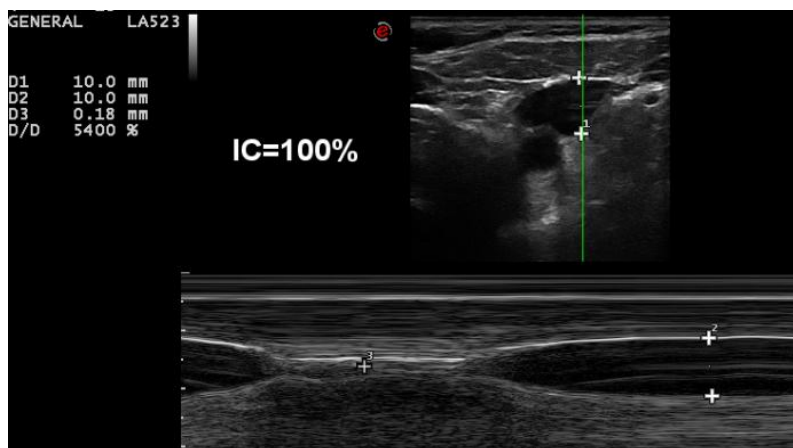


Слика 12. УЗ VJI , IC=0%

катетера у VJI, показало је велику сензитивност УЗ у одређивању ниског CVP преко мерења максималног дијаметра VJI, док је IC VCI био више сензитиван за високи CVP. Дијаметар VJI $\leq 1,01\text{cm}$ указује на CVP $< 6\text{mmHg}$, док IC VCI ≤ 30 указује на повишен CVP ($> 10\text{mmHg}$).³¹ Међутим, ова мерења су вршена у супинацији када је дијаметар вене највећи. Процена CVP нарочито је значајна код пацијената у интензивним негама, због одређивања волумен статуса, као и одговора на унос течности. У студији код пацијената на хемодијализи уочена је чврста повезаност IC VCI и CVP, у смислу да IC VCI $< 50\%$ и $< 40\%$, одговара CVP $> 10\text{mmHg}$. Губитак тежине од 2kg током хемодијализе доводи до повећања IC VCI за 10% и смањења CVP, што указује на динамичне промене суда. Са друге стране, хиповолемија доводи до смањења дијаметра.^{98,99}



Слика 13. IC VJI =47,88%



Слика 14. Потпуни колапс вене, IC=100%

1.9. Исход АИМУ

Исход АИМУ зависи од много фактора, од којих су најважнији: тежина можданог удара, године, примењена терапија, механизам АИМУ, коморбидитети, епидемиолошки фактори и компликације АИМУ.

У акутној фази АИМУ долази до привременог нарушавања равнотеже мозга у трајању од 2-3 недеље. У овом периоду системске промене, као што је смањење волумена течности, промена положаја, медикаментозно изазвани падови крвног притиска, могу погоршати симптоме. Током три недеље, или настаје дефинитивна исхемијска лезија ткива или услед развоја колатералног протока долази до поправљања васкуларизације ткива. Колатерални проток се стабилизује током 2-3 недеље и разлог је смањења осетљивости пацијента на циркулаторне промене. Вероватноћа да ће исхемија настати је већа ако је смањен проток крви, јер он потенцира оклузију и стварање тромба. Тромб је у почетку нестабилан, може да се шири, слабо адхерише на зид и може доћи до његове фрагментације и дисталне емболизације. У те две недеље он постаје чвршћи, боље адхерише за зид крвног суда, организује се, те је и ризик да дође до пропагације и емболизације мањи.⁵¹

Студије које су пратиле прогресију налаза код оклузије у предњем и задњем сливу су показале постојање мале учесталости погоршања неуролошког дефицита након две недеље од настанка АИМУ.^{100,101,102,103} Да ли ће доћи до исхемије или очувања оштећеног дела током следећих сати, дана или недеља, зависи од тога да ли ће превагнути дејство штетних фактора или одбрамбених механизма, који имају улогу да ограниче настанак исхемије (таб. 4).

Табела 4. Фактори који утичу на исход АИМУ⁵¹

Фактори који поспешују исхемију – штетни	Фактори који ограничавају исхемију - одбрамбени
<ul style="list-style-type: none">➤ Пад протока услед оклузије➤ Емболизација тромба➤ Активација фактора коагулације и инхибиција тромболитичких фактора➤ Пропагација тромба➤ Пад крвног протока због хипотензије, хиповолемије, лошег срчаног аутпута	<ul style="list-style-type: none">➤ Активирање колатералног протока➤ Активирање тромболитичких фактора, фрагментација и лиза тромба➤ Побољшање општег стања, нарочито након корекције поремећаја

Стимулисањем природних механизма одбране у исхемији и неутралисањем фактора који поспешују настанак исхемије долази до заштите ткива. У раној фази исхемије због вулнерабилности долази клинички до променљивих и флукутирајућих симптома и знакова. Акутно настала оклузија крвног суда доводи до наглог испољавања симптома. Након настанка оклузије крвног суда, ако дође до преваге штетних наспрам одбрамбених механизма, долази до транзиторних или флукутирајућих тегоба, или постепеног погоршања неуролошког дефицита. Нагла погоршања у даљем току су најчешће последица дисталне емболизације крвног суда.⁵¹ У акутној фази исхемије мозга најбитнији предиктори даљег опоравка су тежина АИМУ и старост пацијента. Степен неуролошког дефицита је најбољи предиктор краткорочне и дугорочне прогнозе, након АИМУ. Највећи степен морталитета је у првих месец дана болести и износи 22,9%.² Што је већи неуролошки дефицит, лошија је и дугорочна прогноза.¹⁰⁴ Најчешће коришћен квантитативни метод за мерење неуролошког дефицита у многим студијама, као и у клиничкој пракси је NIHSS. Код пацијента код којег је дошло до оклузије ACM у неуролошком налазу најчешће је присутна форсирана девијација погледа, испад видног поља, хемиплегија, говорни поремећај са или без неглекта. Код лезије десне хемисфере NIHSS >15, одговара NIHSS >20 код лезије леве хемисфере, због говорног поремећаја. На основу више студија закључено је да је NIHSS добар предиктор исхода АИМУ. У једној студији је анализиран NIHSS у првих 24 h од настанка АИМУ, и она је обухватила 1200 пацијената.¹⁰⁵ Сваки поен мање на NIHSS повећавао је вероватноћу бољег опоравка у наредна 3 месеца за 17%. NIHSS <6 је био предиктор доброг опоравка, док је скор већи од 16 указивао на велику вероватноћу настанка смртног исхода или тешког неуролошког дефицита. У овим студијама добар опоравак је подразумевао вођење самосталне бриге о себи, али на основу њега није могла бити процењена могућност пословне способности, бављење слободним активностима и утицај на социјалне активности. То је уједно недостатак NIHSS-а.¹⁰⁵ У акутној фази АИМУ променљивост степена неуролошког дефицита је велика, тако да процена исхода на основу NIHSS-а није довољно валидна. Показатељ лоше прогнозе на основу NIHSS-а урађеног у првих 24 сата је NIHSS>22, а након 7-10 дана од почетка АИМУ, NIHSS>16. Прецизнија је

процена исхода на основу NIHSS-а је код „старијег“ АИМУ. Још један важан недостатак NIHSS је да не обухвата све дефиците настале у склопу АИМУ – слабије су обухваћени дефицити настали услед компромитовања протока у задњој циркулацији.¹⁰⁴ Старост је веома важан предиктор исхода код АИМУ.

Са годинама расте степен морталитета и морбидитета. Разлика у исходу у зависности од година је утврђена код великих и малих АИМУ. Пацијенти који су старији од 65 година имају већи ризик од настанка смртог исхода у року од 2 месеца након исхемије и чешће су зависни од туђе неге и помоћи.²

1.10. Терапија АИМУ

Важан фактор који утиче на исход АИМУ је врста и време примењене терапије. Акутно лечење АИМУ има за циљ да обнови крвоток путем реканализације крвног суда, спаси неуроне који су вијабилни у зони пенумбре, или активира колатерални проток у зони око инфаркта. Наука је у последњој деценији направила преокрет у лечењу АИМУ, употребом тромболитичке терапије и тромбектомијом. Тромболитичка терапија подразумева примену ткивног активатора плазминогена (rt-PA), чији је циљ разградња фибрином везаног тромба, обнављање протока и побољшање неуролошког испада. За примену rt-PA постоји временско ограничење, мора се применити у прва 4,5 сата од настанка исхемије, а носи ризик од компликација у виду крварења и алергијске реакција у виду ангиоедема.¹ Мета-анализа 9 великих студија о примени rt-PA код АИМУ је показала да примена алтеплазе у току 4,5 сата од настанка АИМУ сигнификантно побољшава исход, без обзира на године и тежину АИМУ. Добар исход (mPc 0-1) одговарао је минималном дефициту, након 3-6 месеци. Исход зависи од времена примене лека. Пацијенти који приме лек у 3 сата од настанка симптома имају шансу у 75% за добар исход, док су за оне који га приме између 3 и 4,5 сата шансе мање и износе око 26%. Пацијенти који приме лек након 4,5 сата имају несигнификантних 15% шанси за добар опоравак.^{106,107} Пацијенти са NIHSS између 7-12 имају најбољи исход након примењене тромболитичке терапије, ако се примени у првих 90 минута од почетка болести. Са друге стране, они са малим и умереним до тешким АИМУ нису имали

додатну предност раног давања у односу на оне који су примили терапију након 90 минута.¹⁰⁸ Скоро 50% пацијената лечених тромболитичком терапијом у National Institutes of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS) истраживању су имали пун опоравак.¹⁰⁹ Међутим, додатна анализа која је обухватила пацијенте са тешким можданим ударом показала је да је код њих клинички сигнификантан опоравак износио само 8%.¹¹⁰ Из тог разлога тражена је друга могућност лечења, она која ће побољшати исход код тешког можданог удара, као и код оних код којих интравенска тромболиза није довела до успеха. То је омогућила механичка тромбектомија (МТ), која се може применити код пацијената код којих је тромболиза контраиндикована (пацијенти на антикоагулантној терапији, након хируршке интервенције, ризични за системско крварење), као и код пацијената који су пробили временски прозор за примену тромболитичке терапије. Мета анализа која је обухватила 10 студија показала је позитиван ефекат МТ код оклузија великих артерија у предњем сливу и задњем сливу. Препоручује се код пацијената млађих од 85 година, са АИМУ услед оклузије великих крвних судова у предњој циркулацији, где оштећење мозга није опсежно, и изводи се у року од 6-8 сати након АИМУ. На овај начин се прозор за лечење АИМУ продужава. МТ је показала предност у односу на стандардни начин лечења са интравенском применом тромболитика, у односу на ефикасност (боља реканалација), на исход-нижи мРС након акутног лечења, као и након 90 дана. Број интракранијалних хеморагијских компликација је исти код примене тромболитичке терапије као и код механичке тромбектомије.¹¹¹

Међутим, велики број пацијената не дође у време када се могу применити ови видови терапије, због недовољне образованости али и због неадекватно развијеног медицинског система. Примена модерних видова лечења захтева: људе, простор и време.

Лечење се код ове највеће групе заснива на супортативној терапији која има за циљ да смањи едем мозга, одржи пенумбру, превенира понављање МУ и спречи компликације.

Исход и поред акутне терапије зависи од тога да ли ће у акутној фази доћи до спонтане или терапијске реканалације, реперфузије, заустављања даљег

оштећења ткива помоћу активирања колатералног протока, као и стања системског крвотока који има велики утицај у овој фази.⁵¹

2. Циљеви рада

1. Ултразвучним прегледом VJI утврдити дијаметре у антериопостериорном смеру – максимални и минимални, при спонтаном дисању.
2. Проценити индексе колапсибилности обострано при спонтаном дисању.
3. Утврдити да ли постоји разлика у дијаметрима десне и леве VJI код пацијената са добрим и лошим исходом АИМУ, као и код пацијената са територијалним инфарктом.
4. Утврдити да ли постоји разлика у ICVJI између болесника са добрим и лошим исходом (у односу на mPC).
5. Утврдити да ли постоји корелација између тежине АИМУ и параметара VJI
6. Утврдити да ли постоји утицај параметара VJI на исход АИМУ, на степен инвалидитета и морталитет.
7. Утврдити да ли постоји корелација између каротидне болести и исхода АИМУ.

3. Хипотезе

1. Ултразвучним прегледом VJI код болесника са АИМУ могуће је утврдити да је дијаметар VJI већи код болесника са територијалним инфарктом.
2. Индекс колапсибилности је мањи код болесника са територијалним инфарктом.
3. Дијаметар VJI је већи код болесника који имају изражену леукоарајозу.
4. Дијаметар VJI је већи код болесника са већим дефицитом на пријему израженом преко NIHSS и оних са лошим исходом.

5. Болесници са већим дијаметром VJl имају већу површину инфаркта.
6. Болесници са церебралном венском конгестијом имају лошији исход у смислу већег инвалидитета код АИМУ на модификованој Ранкин скали, као и већи степен морталитета.
7. Хемодинамски значајна каротидна болест је независан предиктор исхода код болесника са АИМУ.

4. Материјал и методе

4.1. Врста студије

Клиничка проспективна опсервациона кохортна студија.

4.2. Популација која се истражује

Истраживање је обухватило 107 болесника (оба пола, случајно узоркованих), хоспитализованих у Специјалној болници за лечење цереброваскуларних болести "Свети Сава" у Београду. Кохорту су чинили пацијенти са АИМУ доказаним компјутеризованом томографијом мозга (СТ) и тежином болести мереном N1HS скалом > 4 на пријему. Укључени су пацијенти са АИМУ који је настао до 72 сата од почетка болести и били су праћени до завршетка акутног лечења АИМУ (од 12-21ог дана). Студија је трајала 3 месеца (од септембра 2015 до јануара 2016). Пре почетка студије обезбеђено је одобрење Етичког комитета Специјалне болнице за цереброваскуларне болести "Свети Сава", Београд. Све процедуре су спроведене у складу са Декларацијом из Хелсинкија (последња измена 2005.) и начелима Добре клиничке праксе (GCP).

4.3. Узорковање

Пацијенти су селектовани на пријему, уз следеће инклузионе критеријуме:

- Старији од 30 година
- Дијагноза АИМУ
- мРС пре пријема 0 у односу на МУ, или 1 услед других разлога (коштано зглобни проблеми)
- NIHSS на пријему >4<25

Ексклузиони критеријуми:

- Хеморагијски МУ
- Млађи од 30
- Претходни МУ
- мРС >1 због МУ
- NIHSS <4 и >25

4.4. Варијабле које се мере у студији

1. Пол, године, стандардни фактори ризика за цереброваскуларне болести и фактори који могу утицати на СVP: хипертензија, шећерна болест, атријална фибрилација, исхемијска болест срца, пушење, алкохолизам, повишене масти у крви, обструктивна болест плућа, кардиомиопатија.

а) Хипертензија – пацијенти који су при прегледу интернисте означени шифром I10 према МКВ-10, или је иста постављена током лечења, припадали су групи хипертензивних.

б) Шећерна болест: новооболели или пацијенти који се лече од оба типа шећерне болести, а шифрирани са E10 или E11 .

в) Хиперлипидемија: пацијенти који су претходно лечени хиполипемцима или су верификоване повишене вредности липида током болничког лечења: холестерол >5,7; триглицериди >2,2.

г) Атријална фибрилација: фибрилација или флатер преткомора на ЕКГ, позната од раније или новооткривена током лечења.

д) Кардиомиопатија: подаци су узимани из интернистичког налаза пацијента који је урађен током болничког лечења.

ђ) Ишемијска болест срца: ангина пекторис, инфаркт миокарда – хронични, реконструкција крвних судова срца, стент у срцу.

е) Обструктивна болест плућа: подаци су узимани из интернистичког налаза.

ж) Пушење: група „пушача“ садржала је све испитанике који су пушачи током настанка АИМУ или су престали до 4 године пре, без обзира на број цигарета.

За скоровање степена тежине неуролошког дефицита коришћена је NIHSS скала.²

Пацијенти су према тежини неуролошког дефицита подељени на три групе:

1. благи АИМУ (NIHSS<7),
2. умерени АИМУ (NIHSS>8<17) и
3. тешки АИМУ (NIHSS>18<25).⁷³

Други NIHSS је рађен на отпусту пацијента. Пацијенти са NIHSS >25 нису укључивани у студију, јер код њих сама тежина можданог удара највише утиче на исход. Пацијенти са NIHSS <4 нису укључени, јер се ради о лаком АИМУ – „minor stroke“, који има добру прогнозу без обзира на друге факторе. NIHSS и mRS су скале валидиране код нас и препоручене за процену тежине неуролошког дефицита, праћење и исход АИМУ.² Скоровање је вршено од стране сертификованог неуролога за процену NIHSS и mRs.

Визуализација инфаркта мозга је рађена на КТ (General Electric (GE), модел-Bight speed) или МР (Signa HDx 1,5T GE, Milwaukee). Снимање је изведено у првих 72 сата од настанка МУ, ради потврде присуства АИМУ. Типови АИМУ према територијалној припадности класификовани према Оксфордској класификацији:

1. TACI – инфаркт у предњој циркулацији који захвата кору и субкортекс,
2. PACI – мањи претежно кортикални инфаркт,
3. POCI – инфаркт јасно ограничен на задњи територијални инфаркт, вертебробазиларни слив,
4. LACI – лакунарни ифаркт, <1,5cm, перфорантних грана.⁷⁸

За етиолошку процену АИМУ коришћена је TOAST и укључује пет категорија:

1. атеросклероза великих артерија
2. кардиоемболизам
3. лакуне
4. мождани удар одређене етиологије
5. МУ неодређеног узрока

Дијагноза је постављена на основу сакупљених података током прегледа КТ/МР мозга, снимака срца, ултразвучног прегледа екстракранијалних артерија, ангиографије или лабораторијских налаза о протромботичком стању.¹¹²

1. Првом подтипу TOAST-а припадају пацијенти са атеросклерозом великих крвних судова, где је оклузија или вискостепена стеноза узрок АИМУ. Мождани удар одговара дистрибуцији артерије. Атеросклероза као узрок је доказана током хоспитализације помоћу: ултразвучног прегледа крвних судова главе и врата, СТ ангиографије, МР ангиографије, или ређе Дигиталном субтракционом ангиографијом. Сви пацијенти су имали урађен барем један модалитет. Територијална припадност инфаркта је утврђивана помоћу КТ мозга, или МР мозга. То су инфаркти који захватају територије АС1, АСМ, АСА, АСР, АV или АВ.

2. Другом подтипу TOAST-а припадали су пацијенти код којих је узрок АИМУ кардиоемболизација. Присуство фибрилације преткомора, тромба у срцу, кардиомиопатије, ендокардитиса и срчане мане су најчешћи узроци кардиоемболизације. Подаци о овим болестима узети су из интернистичких прегледа, а верификовани су следећим налазима: ЕКГ-ом, радиографијом срца и плућа, ултразвучним прегледом срца, или постоје медицински документовани подаци када се ради о пароксизмалној атријалној фибрилацији.

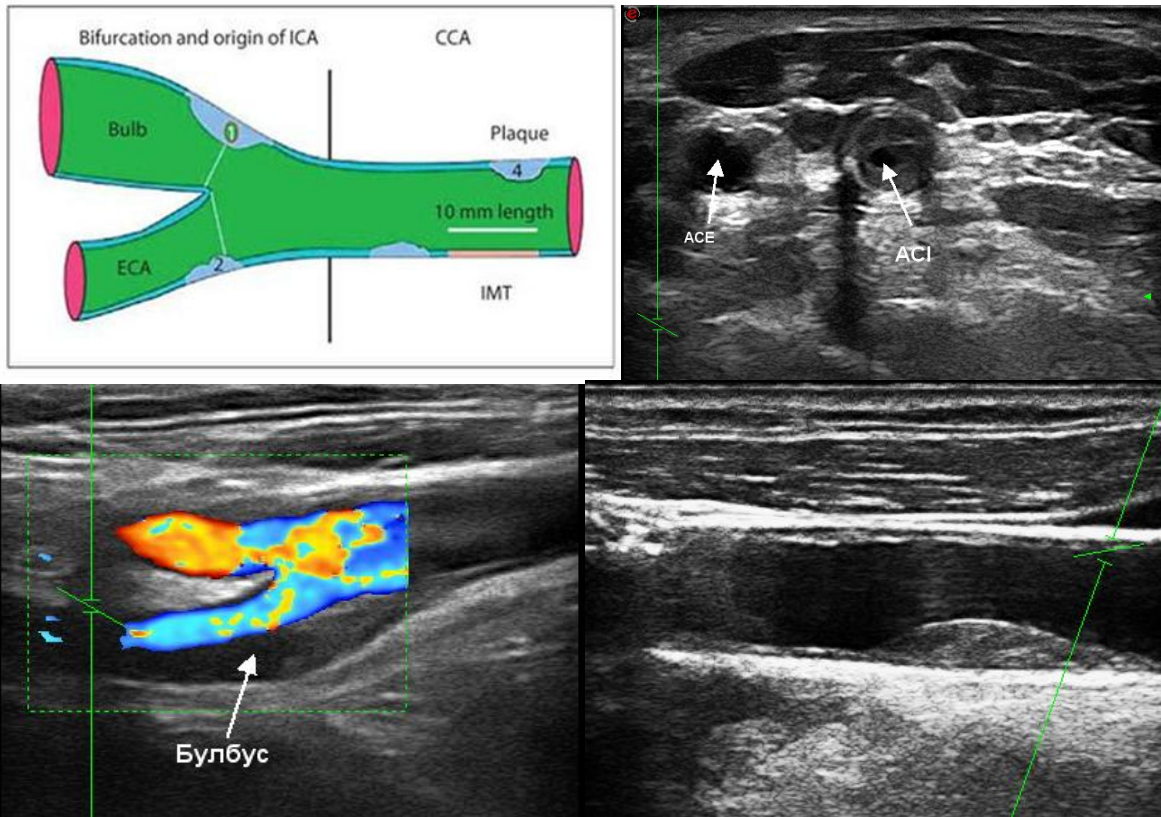
3. Трећем подтипу TOAST-а припадали су пацијенти код којих је узрок АИМУ била лакуна, тј. виђена промена на КТ или МР у дистрибуцији појаве лакуна, величине до 15mm.

4. Четвртој групи припадали су пацијенти са ретким узроцима АИМУ и код њих је урађен проширени сет лабораторијских анализа, у смислу специфичних имунолошких и хематолошких анализа у зависности од појединачног случаја, или су допунским прегледима доказани (MP секвенце за дисекцију). Овој групи су припадали пацијенти са криптогеним АИМУ, тј. оним чији узрок није могао бити доказан проширеним дијагностичким тестовима.

Степен измене беле масе је скорован помоћу „Age-Related White Matter Changes“ (ARWMC) скале, код које постоје четири градације од 0-1-2-3.

0-нема леукоарајозе, 1-постојање фокалних лезија, 2-почетне конфлуентне лезије, 3-дифузне конфлуентне лезије са и без обухватања „U“ влакана.Промене према овој скали се процењују на КТ мозга, као и на MP DVI секвенцама.**Error! Bookmark not defined.**

Ултразвучни преглед артерија и вена врата је обављен на апарату MyLab 50 (Esaote, Genoa, Italy).



Слика 15. Цртеж каротидне рачве и начин мерења УЗ⁸⁶, на слици десно се види УЗ артерија на попреченом пресеку уз велики циркуферентни мешовити плак који даје ареа стенозу 80%.

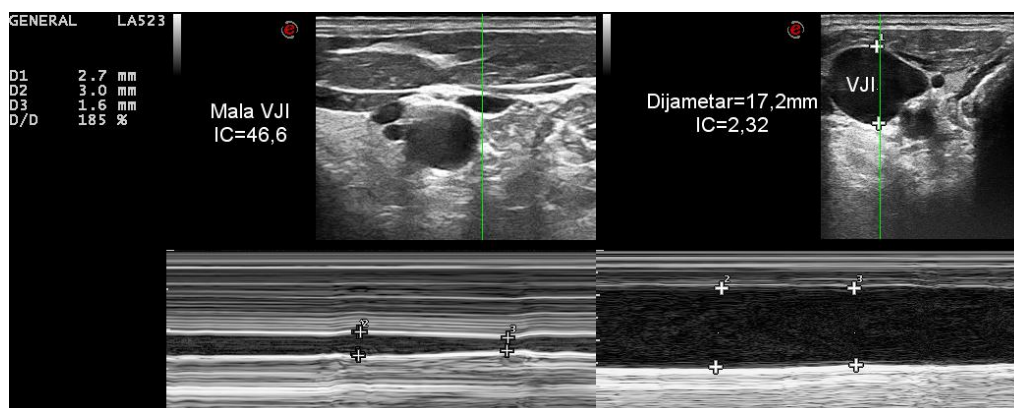
Обухватио је процену атеросклерозе преко одређивања дебљине интимомедијалног комплекса – ИМТ. Процена ИМТ је обављена у Б-моду, на 1-2cm испод булбуса у заједничкој каротидној артерији, при чему у дужини од 1 cm око места мерења не постоји неко задебљање.

Вредности од 0,9mm (European society of cardiology 2013) су сматране абнормалним, као и задебљање веће од 50% у односу на дебљину ИМТ-а.

Процена степена стенозе унутрашњих каротидних артерија и вертебралних артерија процењивана је према „ESCET“-у, а пацијенти су разврставани у групу: без стеноза, без хемодинамски значајних стеноза <50%, групу са стенозом од 50-70%, групу од 70-99%, и групу са оклузијом – 100%.⁸⁶

4.4.1. Преглед унутрашње југуларне вене

Преглед VJI је изведен на ултразвучном апарату My lab 50 Esaote, уз подешавање апарата за преглед венских судова. Користили смо линеарне УЗ сонде са фреквенцом 5-7 MHz, за исходиште, код дебљег врата коришћена је сонда мање фреквенце због веће продорности УЗ таласа. Притисак сонде на вену је био минималан и одговарао је тежини сонде као би се отклонио ефекат компресије на танак нееластичан зид вене. Мерења су вршена на 1,5 cm од ушћа VJI у нивоу крикоидне хрскавице.



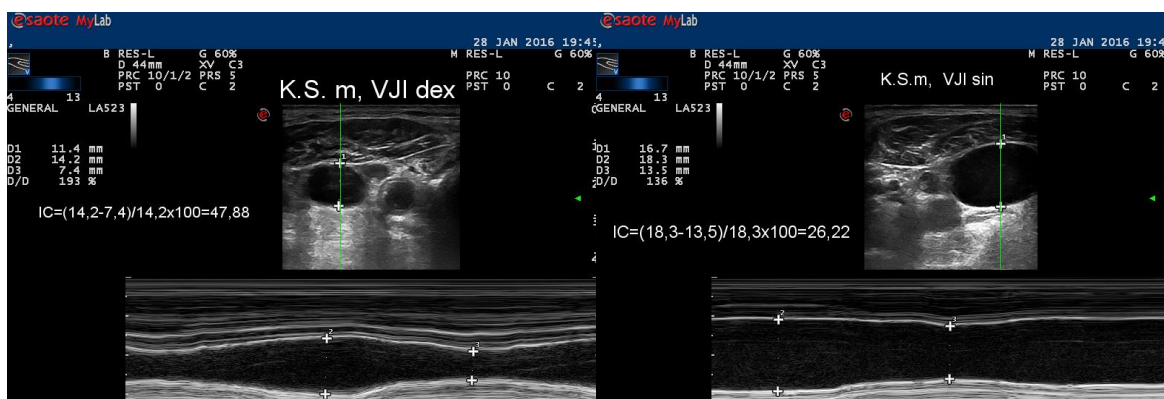
Слика 16. Мала вена југуларис интерна у М-моду лево, дилатирана VJI десно

Притиском на вене проверена је компресибилност, ради искључења тромбозе, а затим је у М-моду на попречном пресеку мерен максимални и минимални дијаметар при спонтаном дисању. Положај главе је био под углом од 30 степени у лежећем положају, који је постигнут подешавањем узглавља на лежају за преглед. Овај положај одговара висини јастука на ком лежи пацијент у болници. Током прегледа вршена су мерења дијаметра вене након 5 циклуса респирација – максимални и минимални дијаметар. За дијаметар вене коришћене су вредности максималног дијаметра, на попречном пресеку.²⁰ Сужена или хипопластична југуларна вена је била она код које је дијаметар <5mm.**Error! Bookmark not defined.**²⁷

Слике добијених мерења су сачуване и касније обрађивани подаци дијаметара и на основу формуле израчунаван IC.^{23,23}

Индекс колапсибилности се израчунавао као однос између максималног и минималног дијаметра венског суда при спонтаном дисању. Формула према којој се израчунава је $IC = (D_{max} - D_{min}) / D_{max} \times 100$ и изражава се у процентима.⁹⁷

Приликом прерачунавања постојала је заслепљеност за неуролошки налаз пацијента. Процењиван је за сваку VJI понаособ.



Слика 17. IC обе VJI код пацијента, 75 година старог, хоспитализованог због десне хемипарезе и поремећаја вида, МР мозга је показао инфаркт у задњем сливу, криптогеног порекла, уз лош исход, мРс на отпустау – 3. 1

Да бисмо утврдили утицај обе VJI, израчунавали смо просечне вредности IC и еквивалентан IC (EIC). Просечни IC је представљао аритметичку средину индекса обе VJI, и тај просечни би одговарао еквивалентном у случајевима када би дијаметри обе вене били исти. Како дијаметри вена нису истих вредности, покушали смо да израчунамо EIC који представља IC два крвна суда истих пречника, којим представљамо реални систем два крвна суда различитих пречника. Формула за EIC изведена је из формуле за волумен протока. Претпоставили смо да имамо два венска суда дијаметара D_1 и D_2 , са индексима IC_{dex} и IC_{sin} респективно. Овај систем смо представили еквивалентним системом два суда истог пречника $((D_1+D_2)/2)$ и индекса IC, уз услов да проток течности код оба система мора бити исти. Како је волумен проток (BFV) једнак производу брзине и површине попречног пресека суда $BFV = u \times A$ ¹¹³, брзина $u = C \times Ic$ ($C = const.$), $A = D^2 \times \pi / 4$, следи да је $BFV = C \times \pi / 4 \times Ic \times D^2$, тј. $BFV \sim Ic \times D^2$. Дакле:

$$IC_1 D_1^2 + IC_2 D_2^2 = 2ICD^2, \text{ тј.}$$

$$IC_1 D_1^2 + IC_2 D_2^2 = 2IC((D_1 + D_2)/2)^2$$

Сређивањем смо добили формулу за еквивалентан индекс колапсибилности EIC:

$$EIC = 2 \frac{ICdex Dd^2 + ICsin Ds^2}{(Dd + Ds)^2}$$

4.4.2. Критеријуми исхода

На отпусту пацијента, односно најмање 12 дана од пријема, вршена је процена тежине неуролошког дефицита помоћу NIHSS-а. Посматран је рани исход можданог удара, тј. исход током хоспитализације. Исход је посматран помоћу модификоване Ранкин скале (mRS), на отпусту пацијента. Скорује се од 0-1-2-3-4-5-6. Скор 0-2 сматра се добрим исходом – пацијент је способан за самосталан живот уз мање сметње које му не утичу значајније на квалитет живота. mRS 3-4-5 су пацијенти са инвалидитетом тако да су зависни од других особа, при чему степен зависности зависи од степена на скали. Модификована Ранкин скала 3 означава инвалидитет у обављању свакодневних активности, пацијенти нису способни да се брину о себи, тј. зависе од помоћи друге особе, не могу да остану сами у кући недељу дана. Скор 4 означава пацијенте који нису везани за кревет, али не могу да се крећу без помоћи друге особе, помоћ им је потребна при прелажењу са кревета у колица. Скор 5 означава потпуну зависност пацијента, а mRS-6 се односи на смртни исход.¹¹⁴

4.5. Статистичке анализе

Прикупљање података се вршило директним прегледом пацијента уз попуњавање упитника, као и коришћењем података из болничког информационог система Специјалне болнице „Свети Сава“ (Infomedis), затим попуњавањем формулара са скалама (NIHSS и mRS) на пријему и на отпусту. Ултразвучна мерења су изведена на ултразвучном апарату и постпроцесно обрађивана према формулама за IC, просечни IC, EIC. Статистичка обрада података је вршена програмом SPSS, графичка презентација коришћењем Microsoft PowerPoint, обрада слика помоћу програма ACD See Pro 8. Комплетан рад је обрађен у текст процесору Microsoft

Word for Windows. Добијени подаци су обрађени и приказани табеларно и графички. За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за испитивање зависности. Сви прикупљени подаци су обрађени методама дескриптивне и аналитичке статистике. Од дескриптивних метода је коришћено табелирање и графичко приказивање, одређивање апсолутне и релативне учесталости, израчунавање и одређивање мера централне тенденције (аритметичка средина, медијана, мод), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичке хипотезе коришћени су: χ^2 -test, t-test, Mann Whitney U test, Униваријантна анализа варијансе – One-way ANOVA, Мултипла логистичка регресиона анализа. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

5. Резултати

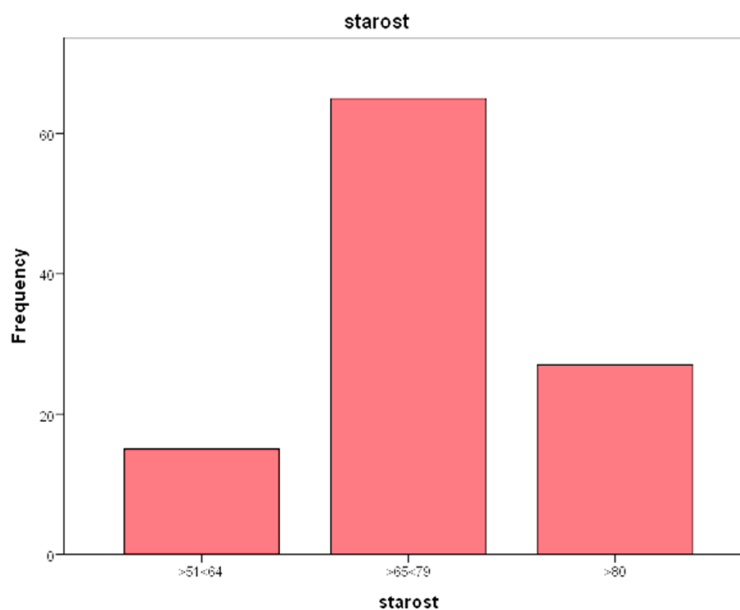
5.1. Опис посматране групе испитаника са акутним инфарктом мозга

5.1.1. Опште карактеристике испитаника

У ову студију је укључено 107 испитаника са акутним инфарктом мозга, код којих су праћени фактори ризика за појаву болести, клиничка слика, тежина болести, ултразвучни налаз на венама врата и исход болести. Групу је сачињавало 52 испитаника женског пола и 55 мушког, просечне старости $72,6 \pm 8$ година. Најмлађи испитаник је имао 54 године, а најстарији 89, са медијаном старости од 73 године. Највећи број испитаника био је у старосној групи између 65 и 79 година, њих 60,7%, није било испитаника млађих од 50 година, табела 6.

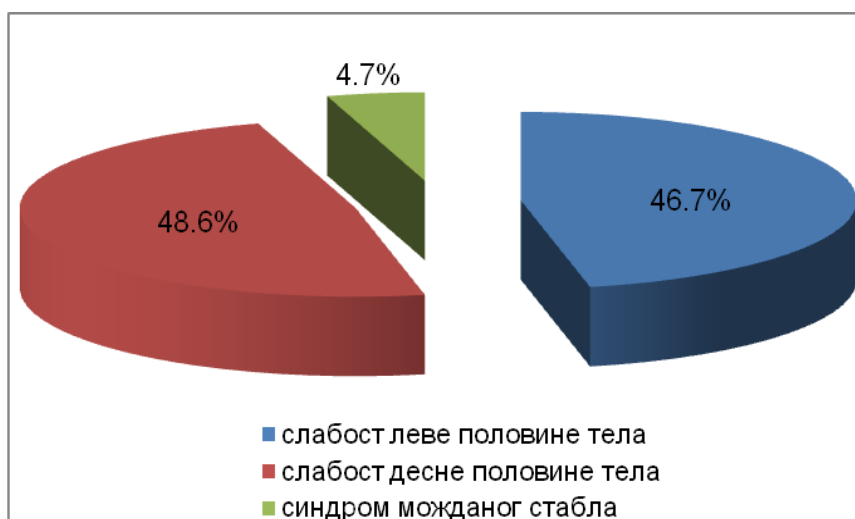
Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))		Добијене вредности
N		107
Пол	Мушкарци	55 (51,4%)
	Жене	52 (48,6%)
Старост		72,58±8,08 (73,0; 54-89)
>51<64		15 (14%)
>65<79		65 (60,7%)
>80		27 (25,23%)
Неуролошки испад	Слабост леве половине тела	50 (46,7%)
	Слабост десне половине тела	52 (48,6%)
	Синдром можданог стабла, мали мозак	5 (4,7%)

Графикон 1. Старост испитаника



Статистички значајна разлика није нађена у учесталости испитаника различитог пола (χ^2 -test; $p=0,922$), нити у старости испитаника различитог пола (t -test= $0,952$; $p=0,343$). У односу на присутне неуролошке испаде, уочена је статистички значајана разлика (χ^2 -test; $p=0,000$) у учесталости испитаника. Испитаници са синдромом можданог стабла или церебеларним знацима су статистички значајно најмање били заступљени, само 5 испитаника. Хемисферне симптоме је имао скоро подједнак број испитаника.

Графикон 2. Клинички налаз



Педесет (46,7%) испитаника је имало слабост леве половине тела и лезију десне хемисфере, а 52 (48,6%) је имало слабост десне половине тела, 5 (4,7%) испитаника је испитаника је имало синдром možданог стабла, графикон 2.

Посматрано у односу на неуролошке испаде није уочена статистички значајна разлика у полу (χ^2 -test; $p=0,376$), нити у старости, у односу на врсту неуролошког испада (t -test=0,853; $p=0,396$).

5.1.2. Фактори ризика

Анализом посматраних фактора ризика, придружених болести и навика у понашању, статистички значајна разлика је нађена у учесталости испитаника са хипертензијом, дијабетесом, хиперлипидемијом, атријалном фибрилацијом, исхемијском болешћу срца, кардиомиопатијом, хроничном опструктивном болешћу плућа, као и у заступљености пушача и испитаника који конзумирају алкохол (χ^2 -test; $p=0,000$).

Табела 7. Фактори ризика, придружене болести, навике у понашању

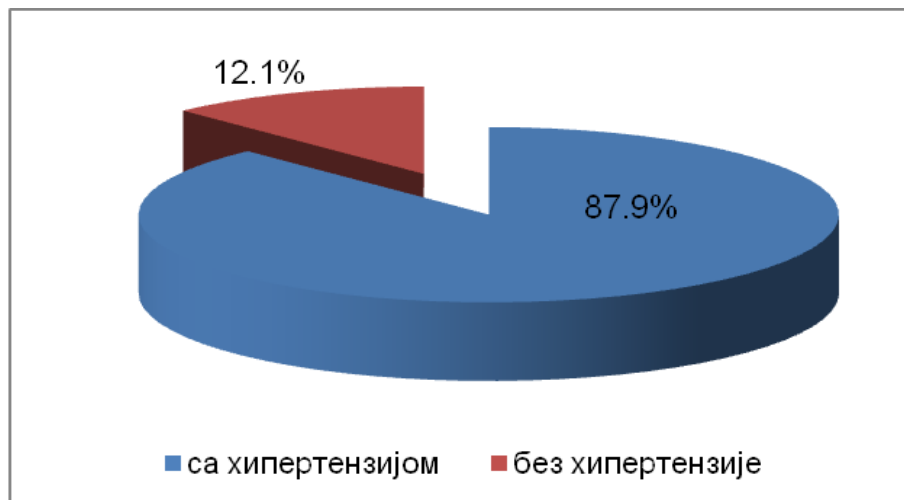
Фактори ризика	Да		Не	
	N	%	N	%
Хипертензија	94	87,9	13	12,1
Diabetes mellitus	28	26,2	79	73,8

Хиперлипидемија	18	16,8	88	82,2
Атријална фибрилација	38	35,5	69	64,5
Исхемијска болест срца	32	29,9	75	70,1
Кардиомиопатија	26	24,3	81	75,5
Хронична опструктивна болест плућа	4	3,7	103	96,3
Пушење	20	18,7	87	81,3
Алкохолизам	12	11,2	95	88,8

Најзаступљенији су били пацијенти са хипертензијом (87,9%), атријалном фибрилацијом (35,5%), исхемијском болести срца (29,9%), док је дијабетес имало 28 (26,2%) испитаника (табела бр.7).

Испитаници са хипертензијом су статистички значајно више били заступљени (χ^2 -test; $p=0,000$). 87,9% испитаника је имало хипертензију, графикон 3.

Графикон 3.



5.1.3 Тежина možданог удара

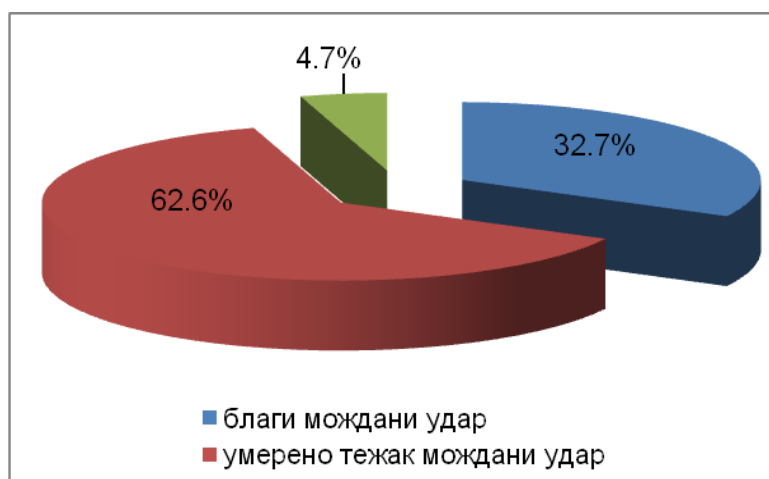
Статистички значајна разлика уочена је у заступљености испитаника са различитом тежином можданог удара (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 8.

Табела 8. Тежина можданог удара

Посматране карактеристике n (%)/($X \pm SD$ (Med; min-max))		Добијене вредности
Тежина можданог удара	Нема	0 (0,0%)
	Благи	35 (32,7%)
	Умерено тежак	67 (62,6%)
	Тежак	5 (4,7%)

Највећи проценат испитаника је имао умерено тежак мождани удар (62,6%), затим благ АИМУ (32,7%), а најмање их је било са тешким можданим ударом (4,7%), графикон 4. Није било испитаника без АИМУ.

Графикон 4. Тежина можданог удара



5.1.4 Радиолошка слика болести

Табела 9. Радиолошка слика болести

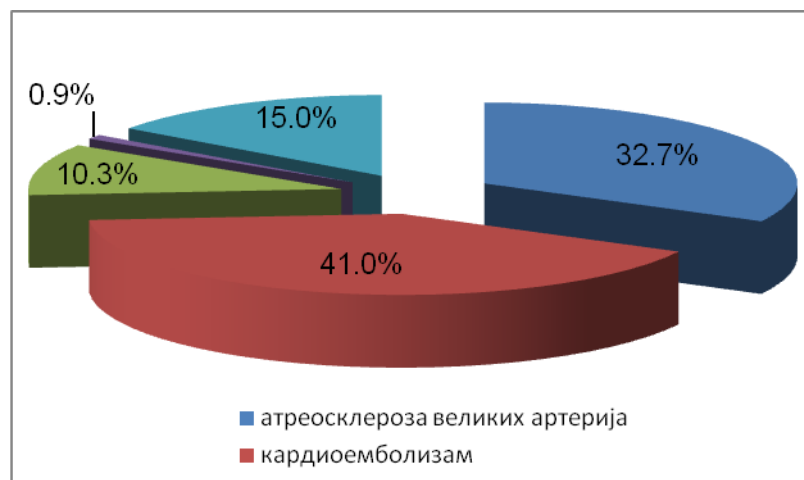
Посматране карактеристике n (%)/($X \pm SD$ (Med; min-max))		Добијене вредности
TOAST	Атеросклероза великих артерија	35 (32,7%)

	Кардиоемболизам	44 (41,1%)
	Лакуне	11 (10,3%)
	АИМУ ређег узрока	1 (0,9%)
	АИМУ неодређеног узрока	16 (15,0%)
Oxford	TACI	26 (24,3%)
	PACI	49 (45,8%)
	POCI	13 (12,1%)
	LACI	19 (17,8%)
ARWM	Уредан налаз	34 (31,8%)
	Леукоарајоза лаког степена	44 (41,1%)
	Умереног степена	19 (17,8%)
	Тешког степена	10 (9,3%)

Анализом радиолошког налаза у посматраној групи болесника, статистички значајна разлика је нађена у етиолошком налазу АИМУ, која је рађена према TOAST-у (χ^2 -test; $p=0,000$) и присуству леукоарајозе на МР или КТ мозга према ARWM (χ^2 -test; $p=0,000$). Сатистички значајна разлика је уочена у етиолошком налазу АИМУ (χ^2 -test; $p=0,000$), табела бр.9.

Анализом TOAST налаза, запажамо да је највећи проценат испитаника имао кардиоемболијски АИМУ (41,1%), затим болест великих крвних судова (32,7%), 15% испитаника имало је АИМУ неодређене (криптогени) етиологије, лакуне је имало 10,3%, а најмање испитаника имало је АИМУ ређе етиологије 0,9%, графикон 5.

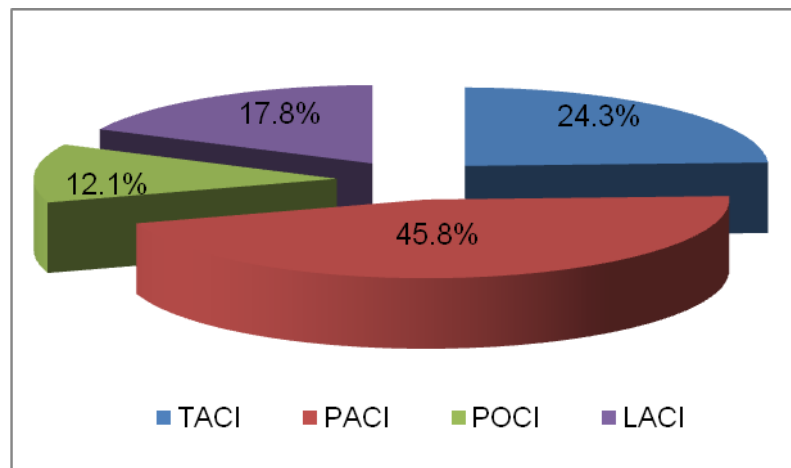
Графикон 5. TOAST



„Oxford“ класификација

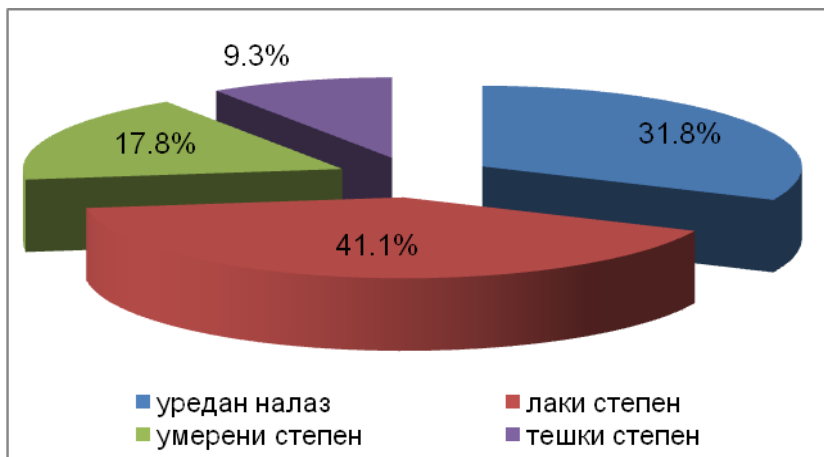
Учесталост испитаника са различитим патолошким типовима АИМУ на КТ или МР мозга статистички се значајно разликовала (χ^2 -test; $p=0,000$). Према Oxford класификацији запажамо да је највећи проценат испитаника имао PACI (45,8%), следећи су били испитаници са TACI (24,3%), са лакунама – LACI било их је 17,8%, док је најмањи проценат био оних у задњем сливу POCI (12,1%), графикон 6.

Графикон 6. Oxford класификација



Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са различитим Oxford налазом, табела бр. 8 (χ^2 -test; $p=0,000$). Статистички значајно највише је било заступљено испитаника са PACI, графикон 6. Учесталост испитаника са различитим степеном леукоарајозе статистички се значајно разликовала (χ^2 -test; $p=0,000$). Анализом ARWM налаза запажамо да је највећи проценат испитаника имао леукоарајозу лаког степена (41,1%), следећи по учесталости били су испитаници са уредним налазом (31,8%), затим они са леукоарајозом умереног степена (17,8%), а најмање их је имало леукоарајозу тешког степена (3%), графикон 7.

Графикон 7. ARWM-степен тежине леукоарајозе



5.1.5. Ултразвучни налаз артерија врата

Анализа ултразвучних параметара дата је у табели 9.

Табела 9. Ултразвучни налаз артерија врата

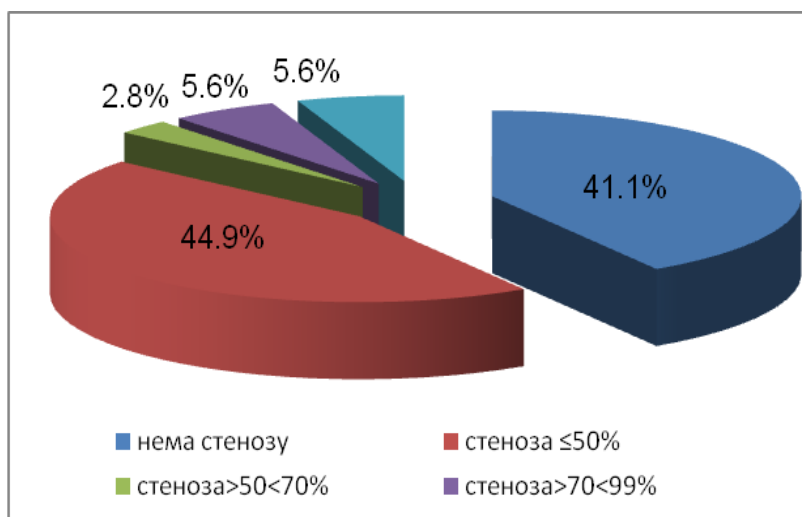
Посматране карактеристике n (%)/($\bar{X} \pm SD$ (Med; min-max))		Добијене вредности
IMT dex (mm)		0,80±0,19 (0,8; 0,4-1,4)
IMT dex ≤ 0,9mm	да	29 (27,1%)
	не	78 (72,9%)
IMT sin (mm)		0,90±0,21 (0,9; 0,4-1,7)
IMT sin ≥ 0,9mm	да	55 (51,4%)
	не	52 (48,6%)
ACI dex		
	Нема стенозе	44 (41,1%)
	Стеноза ≤ 50%	48 (44,9%)
	Стеноза >50 ≤ 70%	3 (2,8%)
	Стеноза >70 ≤ 99%	6 (5,6%)
	Оклузија 100%	6 (5,6%)
ACI sin		
	Нема стенозе	40 (37,4%)
	Стеноза ≤ 50%	53 (49,5%)
	Стеноза >50 ≤ 70%	5 (4,7%)
	Стеноза >70 ≤ 99%	3 (2,8%)

AV dex	Нема стенозе	74 (69,2%)
	Стеноза до 50%	28 (26,2%)
	Стеноза од 50-70%	0 (0,0%)
	Стеноза од 70-99%	4 (3,7%)
	Оклузија, тј. стеноза 100%	1 (0,9%)
AV sin	Нема стенозе	66 (61,7%)
	Стеноза до 50%	33 (30,8%)
	Стеноза од 50-70%	3 (2,8%)
	Стеноза од 70-99%	1 (0,9%)
	Оклузија тј.стеноза 100%	4 (3,7%)

У левој каротидној артерији није било статистички значајне разлике у учесталости испитаника са и без задебљања ИМТ-а, (χ^2 -test; $p=0,772$). Приближно је једнак проценат испитаника који су имали $IMT \geq 0,9mm$ (51,4%) или $IMT \leq 0,9mm$ (48,6%). Просечна вредност IMT dex је била $0,8 \pm 0,19 mm$ (0,8; 0,4-1,4), док је просечна вредност IMT sin била $0,9 \pm 0,21mm$ (0,9; 0,9-1,7). Испитаници са $IMT \leq 0,9mm$ су статистички значајније били заступљени десно (72,9%).

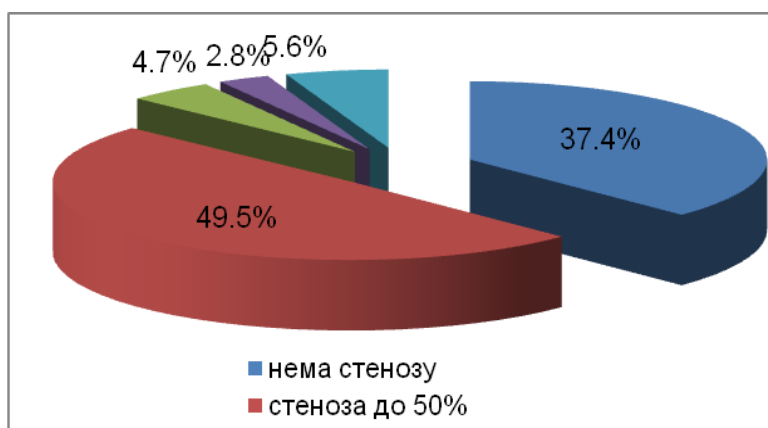
Статистички значајна разлика уочена је и у заступљености испитаника са различитим степеном стенозе ACI dex (χ^2 -test; $p=0,000$). Без стенозе је било 44 испитаника (41,1%). Највећи проценат испитаника је имао стенозу до 50% ACI dex (44,9%), затим они са стенозом између 50-70% и оклузијом, који су били приближно заступљени 5,6%, најмање испитаника је имало стенозу између 50-70% (4,7%), графикон 8.

Графикон 8. Стеноза ACI dex



Стеноза леве каротидне артерије није нађена код 37,4% испитаника. Највећи проценат испитаника имао је стенозу до 50%(49,5%), следећи по учесталости су били испитаници са оклузијом (5,6%), 4,7% је имало стенозу између 50-70%, а најмање их је имало стенозу већу од 70-99% (2,8%), графикон 9.

Графикон 9. Стеноза ACI sin



Статистички значајана разлика је уочена у заступљености испитаника са различитим степеном стенозе десне и леве AV (χ^2 -test; $p=0,000$). Стенозу није

имало 69,2% десно и 61,7% испитаника лево, а највећи проценат испитаника њих 26,2% имало је стенозу до 50%, лево 30%, табела бр.9.

5.1.6. Ултразвучни налаз унутрашњих југуларних вена (VJI)

Доминантна VJI код 63 (58,7%) испитаника је била десна, док је лева била доминантна код 44 (41,12%). У односу на пол десна је била чешће доминантна код испитаника мушког пола – десна код 32 (67,27%), лева код 18 (32,72%), док код испитаника женског није постојала разлика у доминантности, обе су биле шире у подједнаком броју случајева. Мањи дијаметар вене, тј. хипоплазија јављала се чешће на левој VJI – 22,4%, док је код десне износила 16,8%. У односу на пол, скоро да није било разлике у присуству хипопластичне VJI. Код испитаника женског пола хипоплазија се десно јављала код 10 (52,63%) испитаника и лево код 13 (54,16%). При посматрању средње вредности дијаметра обе вене, вредности су биле нешто веће код мушког пола, али без статистичке значајности. Дијаметар десне VJI код испитаника мушког пола је износио просечно $9,09 \pm 3,7$ (8,6; 2,1-19,4), а женског $8,38 \pm 3,09$ (8,3; 3,5-14,4). Дијаметар леве VJI код испитаника мушког пола износио је просечно $7,9 \pm 3,4$ (7,5; 2,5-18,3), док је код женског пола лева била $7,5 \pm 3,3$ (7,2; 1-21,3).

Табела 10. Дијаметар VJI у односу на године

Посматране карактеристике (добијене вредности) n (%)/($X \pm SD$ (Med; min-max))		
године	VJI dex	VJI sin
	Dmax (mm)	Dmax (mm)
>51<64	6,1 \pm 2,27 (5,4; 3,6-11,2)	7,2 \pm 2,3 (7,1; 2,5-11,8)
>65<79	8,8 \pm 3,5 (9,4; 2,1-19,4)	8,06 \pm 3,1 (7,8; 3,0-18,3)
>80	9,89 \pm 3,1 (9,4; 5,1-18,3)	7,3 \pm 4,1 (6,5; 1-21,3)
p	0,001	0,564

У односу на године старости, испитаници су подељени у групе. Уочен је пораст дијаметра, уз статистички значајну повезаност између старости испитаника и дијаметра VJI десно ($r=0,308$; $p=0,001$), док између старости испитаника и леве југулане вене није уочена статистички значајна повезаност ($r=-0,056$; $p=0,564$).

Ултразвучни налаз десне VJI

Табела 11. Ултразвучни налаз десне VJI

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))		Добијене вредности
VJI dex Dmax-дијаметар(mm)		8,76±3,46 (8,5; 2,1-19,4)
VJI dex	>5	89 (83,2%)
Dmax ≤5mm	≤5 (хипоплазија)	18 (16,8%)
VJI dex-D min (mm)		6,16±3,52 (5,3; 0,2-18,3)
IC VJI dex		31,26±20,40 (27,8; 0-85)

Просечна вредност дијаметра VJI dex је била 8,76±3,46, са најмањим дијаметром 2,1 и највећим 19,4, табела бр.11. Средња вредност минималног дијаметра који је измерен при спонтаном дисању на VJI dex била је 6,16±3,52mm, са медијаном 5,3mm, минималном вредношћу 0,2m и максималном 18,3. Индекс колапсибилности је у просеку износио 31,26±20,40, најмања измерена вредност овог параметра је била 0, а највећа 85, са медијаном 27,8.

Ултразвучни налаз леве VJI

Табела 12. Ултразвучни налаз VJI sin

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))		Добијене вредности
VJI sin D max (mm)		7,76±3,34 (7,4; 1-21)
VJI sin	>5	83 (77,6%)
Dmax ≤5mm	≤5 (хипоплазија)	24 (22,4%)

VJI sin Dmin (mm)	5,46±3,60 (4,5; 0,4-21,3)
IC VJIsin(%)	32,32±26,19 (26,2; 0,0-93,8)

Просечна вредност дијаметра VJI sin је била 7,76±3,34, са најмањом измереном вредношћу 1 и максималном 21mm, табела бр.7. Средња вредност минималног дијаметра VJI sin износила је 5,46±3,60mm, са медијаном 4,5mm, минималном вредношћу 0,4mm и максималном 21,3. IC је у просеку износио 32,32±26,19, најмања измерена вредност овог параметра била је 0, а највећа 93,8, а медијана вредности износила је 26,2, табела бр.12.

Ипсилатерална и контралатерална VJI

Просечна вредност дијаметра ипсилатералне VJI је била 7,95±3,4, са најмањом измереном вредношћу 2,1 и максималном 21,3 mm. IC је у просеку износио 29,28±23,49, најмања измерена вредност овог параметра била је 0, а највећа 88, а медијана вредности износила је 26,52.

Просечна вредност дијаметра контралатералне VJI је била 8,69±3,4, са најмањом измереном вредношћу 1 и максималном 19,4mm, табела бр.13. IC је у просеку износио 33,23±23,28, најмања измерена вредност овог параметра била је 0, а највећа 93, а медијана вредности износила је 27,2%. Није нађена статистички значајна разлика у дијаметру, као ни IC ипсилатералне у односу на контралатералну унутрашњу југуларну вену, табела бр 13.

Табела 13. Ипсилатерална и контралатерална VJI

Посматране карактеристике n (%) / (X±SD (Med; min-max))	Добијене вредности	Значајност
Ипсилатерална VJI	7,95±3,4 (7,4; 2,1-21,3)	p=0,099
Контралатерална VJI	8,69±3,4 (8,3; 1-19,4)	
D max-дијаметар(mm)		
VJI ипсилатерална >5	85 (79,4%)	
Dmax ≤5mm ≤5 (хипоплазија)	22 (20,6%)	
VJI контралатерална >5	88 (82,2%)	
Dmax ≤5mm ≤5 (хипоплазија)	19 (17,8%)	

IC ипсилатералне VJI(%)	29,28±23,49 (26,52; 0,0-88)	p=0,203
IC контралатералне VJI (%)	33±23,28 (27,2; 0-93)	
Статистички значајна разлика*; ^b t-test		

Између максималног дијаметра ипсилатералне VJI и IC ипсилатералне VJI није нађена корелација (p =0,56), док је на контралатералној страни иста показана, тј постоји негативна корелација (p =0,07), табела 14.

Табела 14. Корелација измеђи дијаметра и индекса колапсибилности

Посматране карактеристике D max-дијаметар(mm)/ IC	Добијене вредности	Значајност
Ипсилатерална VJI	-0.191	p =0,56
Контралатерална VJI	-0,265	p =0,07

Статистички значајна разлика*;Spearman test

Индекс колапсибилности-IC

Медијана просечне вредности индекса колапсибилности износила је 31,1, са распоном вредности од 0 до 83,1 и средњом вредношћу 32,28±20,51, табела 8.

Еквивалентни индекс колапсибилности (EIC), код којег је урачунат и дијаметар крвног суда, просечно је износио 33±21,42, са медијаном 30,99 и распоном вредности у процентима од 0,0-92,17%, табела бр.15.

Уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са вредностима IC мањим и већим од 40% и 50%, табела 15. Испитаници са вредностима овог параметра мањим од 40% (χ^2 -test; p=0,000) и 50% (χ^2 -test; p=0,000) били су статистички значајно више заступљени, графикон 10.

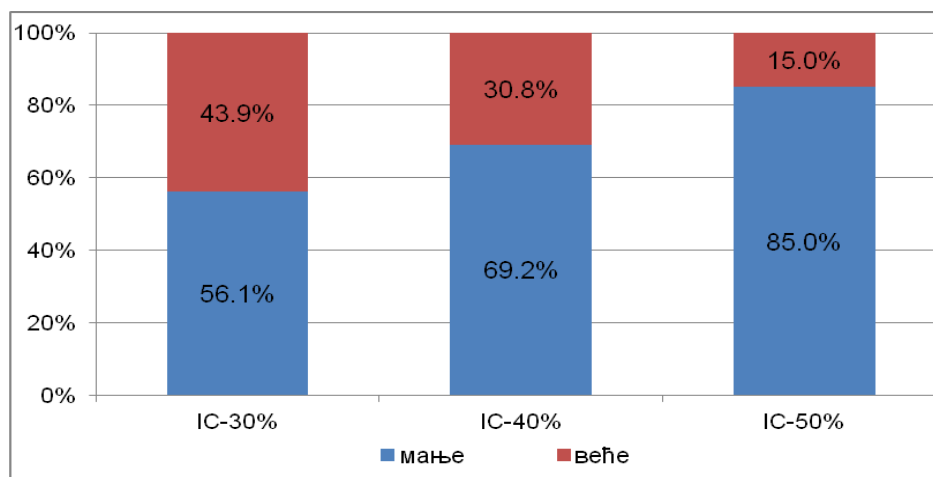
Табела 15. Индекс колапсибилности ипсилатералне вене(IC), просечне вредности IC и EIC

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	Добијене вредности
--	--------------------

IC	<30%	60 (56,1%)
	>30%	47 (43,9%)
IC	<40%	74 (69,2%)
	>40%	33 (30,8%)
IC	<50%	91 (85,0%)
	>50%	16 (15,0%)
Просечна вредност IC за обе VJI(%)		32,28±20,51 (31,1; 0,0-83,1)
Еквивалентни IC (%)		33±21,42 (30,95; 0,0-92,17)
IC-prosek	<30%	52 (48,6%)
	>30%	55 (51,4%)
IC-prosek	<40%	71 (66,4%)
	>40%	36 (33,6%)
IC-prosek	<50%	87 (81,3%)
	>50%	20 (18,7%)
EIC	<20%	32 (29,9%)
	>20%	75 (70,1%)
EIC	<30%	54 (50,5%)
	>30%	53 (49,5%)
EIC	<40%	75 (70,1%)
	>40%	32 (29,9%)
EIC	<50%	84 (78,5%)
	>50%	23 (21,5%)

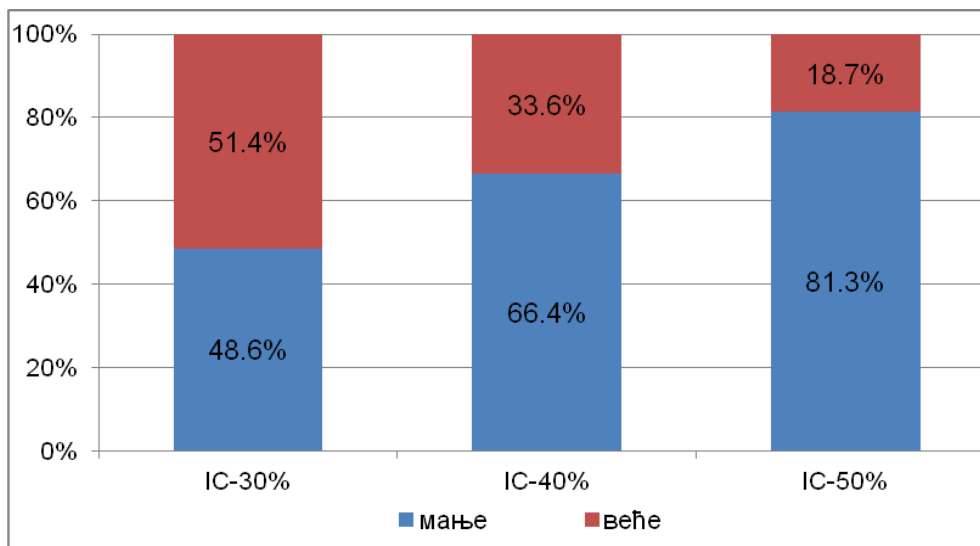
Између учесталости испитаника са вредностима IC мањим и већим од 30% није уочена статистички значајна разлика (χ^2 -test; $p=0,209$). Нешто више од половине испитаника имало је IC мањи од 30%. Око две трећине испитаника имало је вредности IC мање од 40, а 85% испитаника имало је вредности IC мање од 50.

Графикон 10. Индекс колапсибилности ипсилатералне VJI



Анализом учесталости испитаника са просечним вредностима IC ипсилатералне југуларне вене, и вредностима мањим и већим од 30% (χ^2 -test; $p=0,772$) није уочена статистички значајна разлика, док је статистички значајна разлика уочена у учесталости испитаника са вредностима овог параметра мањим и већим од 40% (χ^2 -test; $p=0,001$) и 50% (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 14.

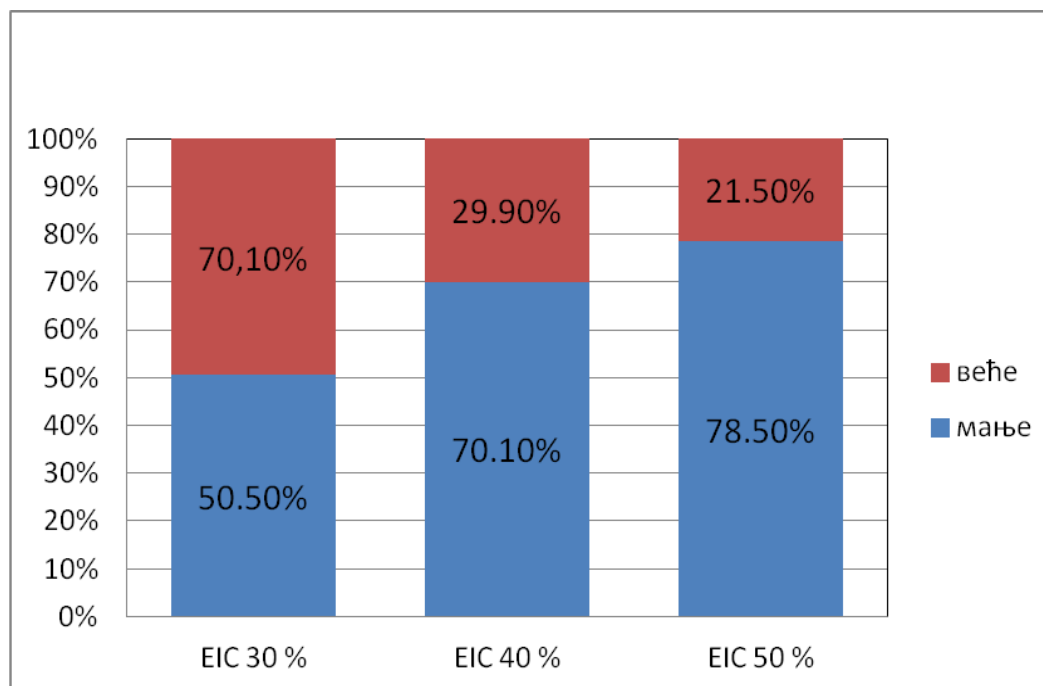
Графикон 11. Просечне вредности IC за обе VJI



Приближно половина испитаника имала је просечни индекс колапсибилности (PIC) мањи од 30% и већи од тих вредности. Испитаници са PIC мањим од 40% и 50% били су статистички значајније више заступљени. Вредности овог параметра мање од 40% имало је око 2/3 испитаника, а испитаника са вредностима мањим од 50%, било је више од 80%, графикон 11. Анализом учесталости испитаника са EIC,

уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са вредностима овог параметра мањим и већим од 40% и 50% (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 14, графикон 12.

Графикон 12. Еквивалентни индекс колапсибилности EIC



5.1.6. ИСХОД АИМУ

Просечна вредност NIHSS на отпусту била је $8,9 \pm 9,5$, са медијаном 6 и распоном од 0 до 42. Вредност mRS у просеку износила је $3,2 \pm 1,66$, са медијаном 3, најмања вредност је била 0 а највећа 6, табела бр.16.

Табела 16. Исход АИМУ

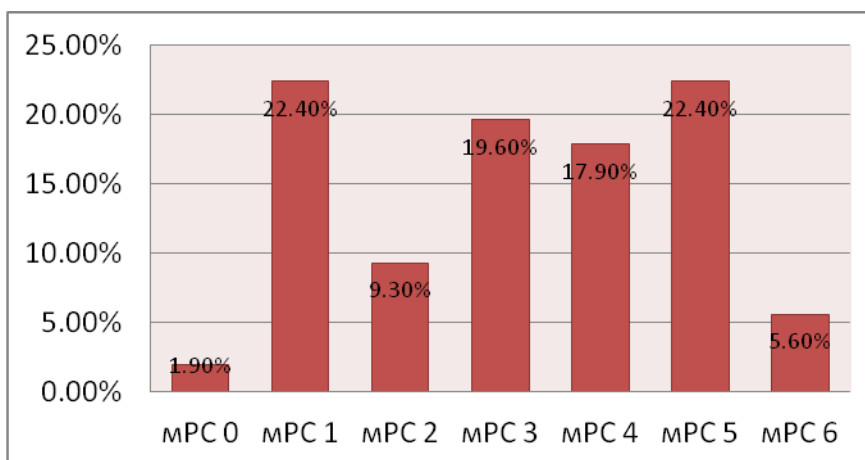
Посматране карактеристике n (%)/($X \pm SD$ (Med; min-max))		Добијене вредности
NIHSS II-на отпусту		8,9 \pm 9,59 (6,0; 0-42)
Модификовани Ранкин скор-mRS		3,2 \pm 1,66 (3,0; 0-6)
Степен и ивалидитета и морталитета мРС	0-2 добар исход	37 (34,6%)
	3-5 лош исход	64 (59,8%)
	6 смртни исход	6 (5,6%)
Исход лечења	добар	37 (34,6%)
	лош	70 (65,4%)

Модификовани Ранкин скор

Степен опоравка преко mRS на отпусту, показао је да је најмањи број испитаника имао потпуни опоравак (1,9%), док је већи број испитаника имао скор који припада лошем опоравку (mRS 3,4,5), 5,6% испитаника је имало mRS – 6, тј. леталан исход, графикон 13.

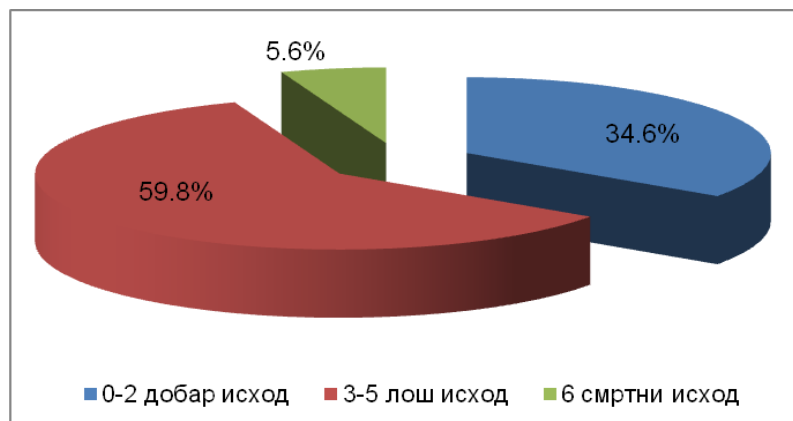
Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са различитим mRS (χ^2 -test; $p=0,000$), табела бр. 15. Највећи проценат испитаника био је у групи са вредностима mRS од 3 до 5 односно лошим исходом (60,4%), док је 34% испитаника било у групи са mRS 0-2 , односно добрим исходом, графикон 23. Испитаника са смртним исходом (mRS 6) било је 5,6%.

Графикон 13. Исход према Модификованом Ранкин скору



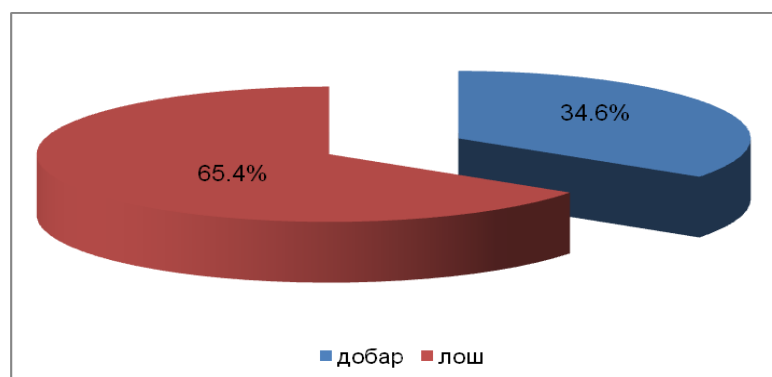
Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са различитим mPC (χ^2 -test; $p=0,000$), табела бр. 15. Највећи проценат испитаника био је у групи са вредностима mRS од 3 до 5 односно лошим исходом (60,4%), док је 34% испитаника било у групи са mPC 0-2, односно добрим исходом, графикон 23. Испитаника са смртним исходом (mPC 6) било је 5,6%.

Графикон 14. Исход – mPC



Анализом испитаника са добром и лошим исходом уочена је статистички значајна разлика, већи проценат испитаника имао је лош исход болести (65,4%) (χ^2 -test; $p=0,001$), графикон 15.

Графикон 15. Исход лечења



5.2. УЗ налаз VJI код пацијената са АИМУ у десној хемисфери

Обе VJI нису истих дијаметара, десна је чешће доминантна, лева је чешће хипопластична, те је из тог разлога посматран налаз на венама одвојено за сваку хемисферу, и оба крвна суда код лезије једне хемисфере.

Табела бр. 17. УЗ налаз VJI код АИМУ у десној хемисфери

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))		Добијене вредности
VJI Dmax (mm)	D	8,45±3,11 (8,5; 2,1-14,2)
	L	8,21±3,09 (8,4; 1-16)
VJI Dmax ≤5mm	>5 d	42 (84,0%)
	<5 d	8 (16,0%)
	>5 l	40 (80,0%)
	<5 l	10 (20%)
VJI Dmin(mm)	D	6,35±3,28 (5,4; 1,8-14,2)
	L	5,85±3,44 (5,4; 0,4-14,8)
IC VJI	D	26,30±19,09 (23,3; 0,0-75,0)
	L	30,57±25,46 (24,4; 0,0-93,8)

D-десно; L-лево;

Ипсилатерална VJI код лезије десне хемисфере је десна. Просечна вредност дијаметра VJI dex била је 8,4±3,11, са најмањом измереном вредношћу 2,1 и

максималном 14,2. Вредност индекса колапсибилности за VJIdex у просеку су износиле $26,3 \pm 19,09$, са медијаном 23,3, и интервалом вредности од 0 до 75,0. Уочена је статистички значајна разлика међу испитаницима са и без хипоплазије VJI и АИМУ десно (χ^2 -test; $p=0,000$). Највећи проценат испитаника није имао хипоплазију десне југуларне вене (84,0%) и леве у 80% испитаника, табела 17.

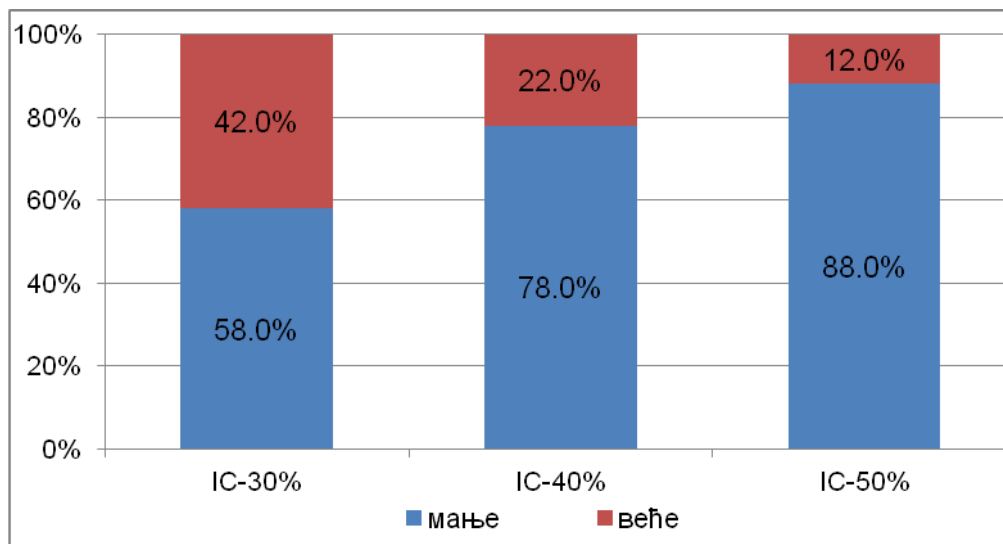
5.2.1. Индекс колапсибилности вена код инфаркта у десној хемисфери

Табела 18. Вредности индекса колапсибилности код АИМУ десно

Посматране карактеристике n (%) / (X \pm SD (Med; min-max))		Добијене вредности
IC VJI dex		26,30\pm19,09 (23,3; 0,0-75,0)
IC	<30%	29 (58,0%)
	>30%	21 (42,0%)
IC	<40%	39 (78,0%)
	>40%	11 (22,0%)
IC	<50%	44 (88,0%)
	>50%	6 (12,0%)
Просечни IC за обе VJI		29,58 \pm 21,15 (25,8; 0,0-83,1)
IC-просек	<30%	28 (56,0%)
	>30%	22 (44,0%)
IC-просек	<40%	38 (76,0%)
	>40%	12 (24,0%)
IC-просек	<50%	43 (86,0%)
	>50%	7 (14,0%)
EIC (исхемија десно)		29,21 \pm 22,03 (25,79; 0-92,17)
EIC	<30%	30 (60%)
	>30%	20(40%)
EIC	<40%	40 (80%)
	>40%	10 (20%)
EIC	<50%	41(82,0%)
	>50%	9 (18,0%)

Медијана просечне вредности IC за обе VJI код испитаника са лезијом десне хемисфере била је 25,8, најмања вредност овог параметра била је 0, а највећа 83,1, са средњом вредношћу $29,58 \pm 21,15$, табела 18 .

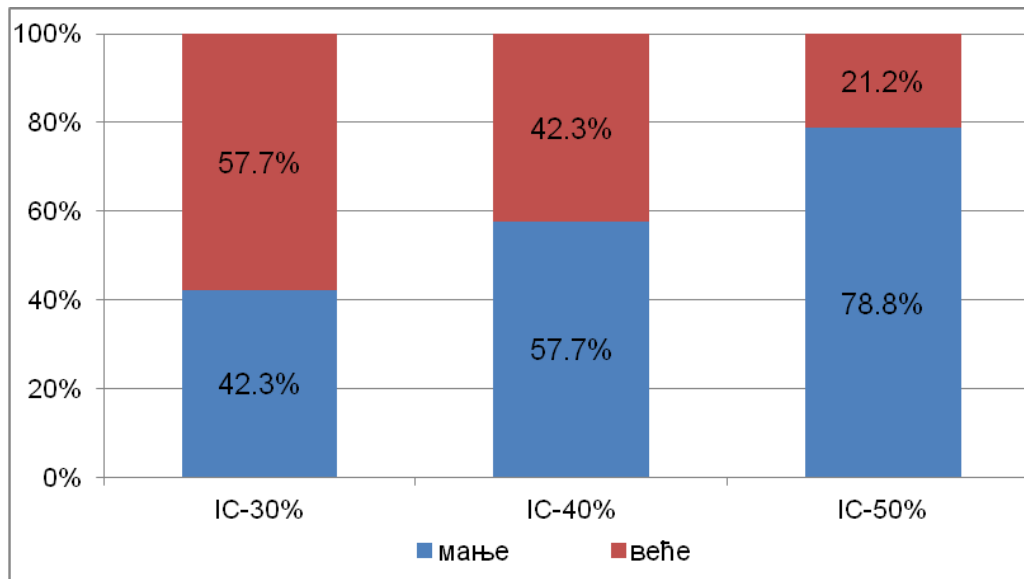
Графикон 16. Индекс колапсибилности десне VJI



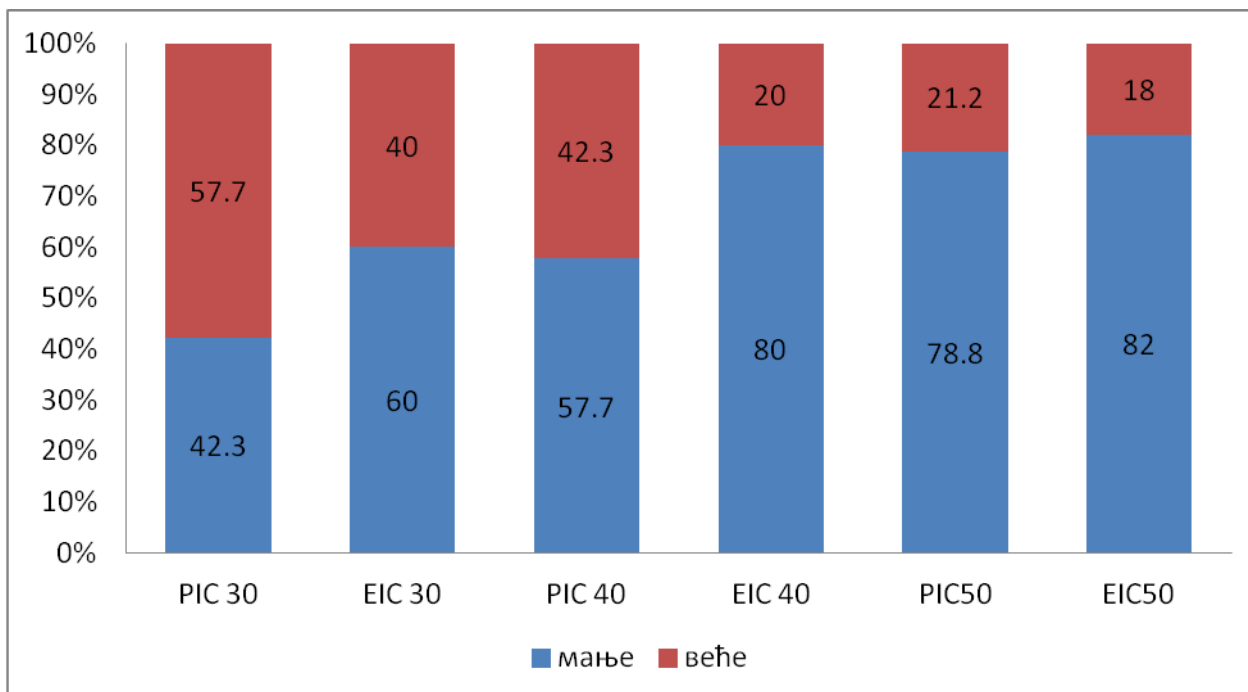
Учесталост испитаника са АИМУ десно и индексом колапсибилности десне VJI мањим и већим од 30% није се статистички значајно разликовала (χ^2 -test; $p=0,258$), док је статистички значајна разлика уочена у заступљености испитаника са вредностима IC мањим и већим од 40% (χ^2 -test; $p=0,000$) и вредностима овог параметра мањим и већим од 50% (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 18. Статистички значајно већи проценат испитаника (78,0%) имао је IC мањи од 40%, као и мањи од 50% (88,0%), графикон 16.

Анализом учесталости испитаника са просечним IC за обе VJI у групи оболелих са АИМУ у десној хемисфери, статистички значајна разлика није уочена у заступљености испитаника са вредностима овог параметра мањим и већим од 30% (χ^2 -test; $p=0,396$), док су испитаници са просечним вредностима IC мањим од 40% (χ^2 -test; $p=0,000$) и мањим од 50% (χ^2 -test; $p=0,000$), били статистички значајно више заступљени од испитаника са већим вредностима овог параметра, табела 18. Вредност просечног IC мању од 40% имало је 76% испитаника, а мању од 50% имало је 86%, графикон 17.

Графикон 17. Просечне вредности IC за обе VJI код АИМУ десно



Графикон 18. EIC и просечни IC код АИМУ десно



Анализом учесталости испитаника са EIC у групи оболелих са АИМУ у десној хемисфери, статистички значајна разлика је уочена у заступљености испитаника са вредностима овог параметра мањим и већим од 40% (χ^2 -test; $p=0,000$), 2/3 испитаника имало је <40%, они су били статистички значајно више заступљени од испитаника са већим вредностима овог параметра, табела 18.

5.3. УЗ налаз VJI код пацијената са АИМУ у левој хемисфери

Табела 19. УЗ налаз VJI код инфаркта мозга у левој хемисфери

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	Добијене вредности	
VJI Dmax (mm)	L	7,51±3,63 (6,9; 3-21)
	D	9,00±3,63 (8,3; 3,5-19,4)
VJI Dmax ≤5mm	>5 l	39 (70%)
	<5 l	13 (25%)
VJI Dmin(mm)	>5 d	44 (86%)
	<5 d	8 (15,4%)
IC VJI	L	5,31±3,81 (4,1; 0,7-21,3)
	D	6,03±3,84 (5,2; 0,2-18,3)
IC VJI	L	33,06±27,07 (29,8; 0,0-88,0)
	D	35,69±20,91 (33,8; 3,0-85,0)

Просечна вредност дијаметра ипсилатералне VJI (леве) износила је 7,51±3,63, са најмањом измереном вредношћу 3 и максималном 21. Просечна вредност IC VJIsin код инфаркта мозга лево била је 33,06±19,70, са медијаном 34,7, а најмањом измереном вредношћу 2,6 и највећом 82,4, табела 19.

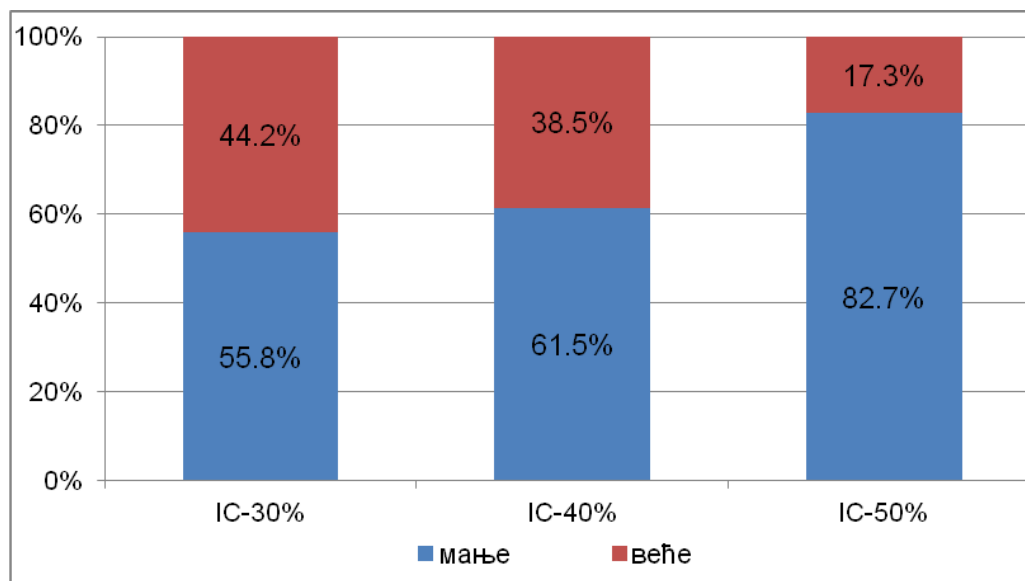
Контралатерална VJI dex је била просечног дијаметра 9,00±3,63, са најмањом измереном вредношћу 3,5 и максималном 19,4. Просечна вредност IC контралатералне вене био је 35,69±20,91, са медијаном 33,8, најмањом вредношћу 3 и највећом 85, табела бр.17. Код испитаника са лезијом леве хемисфере уочена је статистички значајна разлика учесталости испитаника са и без хипоплазије VJI, највећи број испитаника није имао хипоплазију десне (84,6%), док 75% није имало хипоплазију леве, табела 19.

Индекс колапсибилности испитаника са АИМУ лево

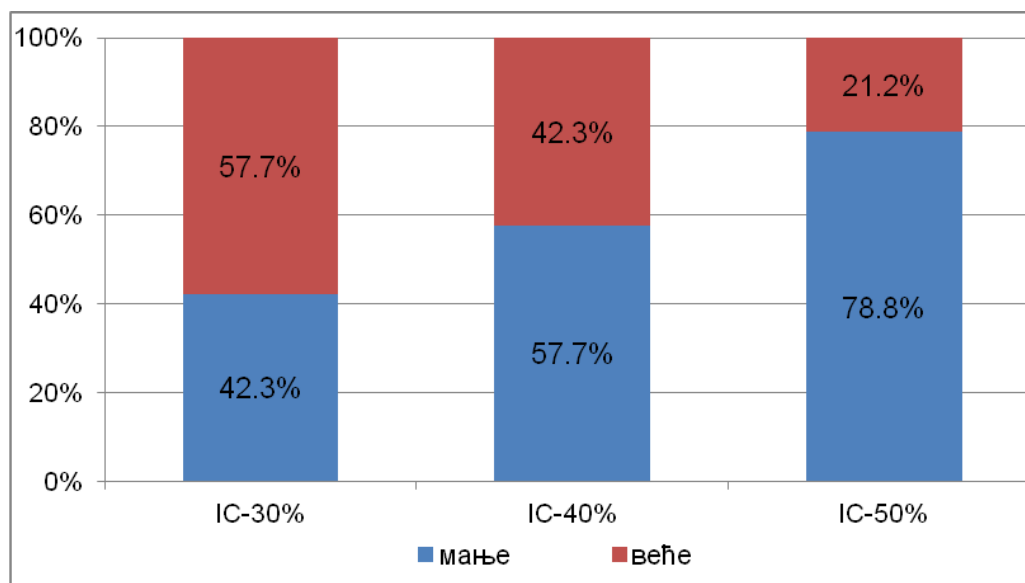
Медијана просечне вредности IC за обе VJI код испитаника са АИМУ лево била је 34,7, са просеком 34,2±19,70, и интервалом вредности од 2,6, до 82,4, табела 19. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са

АИМУ лево са вредностима индекса колапсибилности мањим и већим од 30% (χ^2 -test; $p=0,405$) и 40% (χ^2 -test; $p=0,096$), док су испитаници са вредностима индекса колапсибилности мањим од 50% били статистички значајније више заступљени (χ^2 -test; $p=0,000$). Више од 80% испитаника са десностраним слабошћу имало је индекс колапсибилности мањи од 50%, графикон 19.

Графикон 19. Индекс колапсибилности код АИМУ лево



Графикон 20. Просечни индекс колапсибилности код АИМУ лево



Анализом испитаника са просечним вредностима IC мањим и већим од 30% и мањим и већим од 40% није уочена статистички значајна разлика (χ^2 -test;

$p=0,267$), док су испитаници са IC мањим и већим од 50% били статистички значајно више заступљени (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 20. Око 80% испитаника из ове групе оболелих са АИМУ лево имало је просечне вредности IC за обе VJI мање од 50%, графикон 20. Анализом учесталости испитаника са EIC у групи оболелих са АИМУ у левој хемисфери, статистички значајна разлика је уочена у заступљености испитаника са вредностима овог параметра мањим и већим од 40% (χ^2 -test; $p=0,000$), око 2/3 испитаника имало је <40%, док је око 77% испитаника имало < 50% (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 20.

Табела 20. Вредности индекса колапсибилности код испитаника са исхемијом лево

Посматране карактеристике n (%)/(X _± SD (Med; min-max))		Добијене вредности
IC VJI sin		33,06±27,07 (29,8; 0,0-88,0)
IC	<30%	29 (55,8%)
	>30%	23 (44,2%)
IC	<40%	32 (61,5%)
	>40%	20 (38,5%)
IC	<50%	43 (82,7%)
	>50%	9 (17,3%)
Просечна вредност IC за обе VJI		34,25±19,70 (34,7; 2,6-82,4)
IC-prosek	<30%	22 (42,3%)
	>30%	30 (57,7%)
IC-prosek	<40%	30 (57,7%)
	>40%	22 (42,3%)
IC-prosek	<50%	41 (78,8%)
	>50%	11 (21,2%)
EIC (исхемија лево)		35,80± 20,64(34,96; 2,5-86,18)
EIC	<30%	23 (44,2%)
	>30%	29 (55,8%)
EIC	<40%	33 (63,5%)
	>40%	19 (36,5%)
EIC	<50%	40 (76,9%)
	>50%	12 (23,1%)

5.4. Ултразвучни налаз каротидних артерија

5.4.1. Ултразвучни налаз каротидних артерија код испитаника са АИМУ десно

У групи испитаника са АИМУ десно, статистички значајна разлика уочена је у заступљености испитаника са вредностима IMT dex мањим од 0,9mm (χ^2 -test; $p=0,000$), на ултразвучном налазу на ACI dex (χ^2 -test; $p=0,000$), ACI sin (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 21. Просечна вредност IMT dex-а код испитаника са левостраном слабошћу је била $0,7\pm 0,16$, са медијаном 0,8, а најмањом вредношћу 0,4 и највећом 1,2, табела 20. Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са левостраном слабошћу који имају вредности IMT dex мање од 0,9mm (χ^2 -test; $p=0,000$). Испитаници са левостраном слабошћу и IMT < 0,9mm били су статистички значајно више заступљени. IMT dex < 0,9mm имало је 82,2% испитаника са левостраном слабошћу.

Табела 21. Ултразвучни налаз на артеријама врата код пацијената са АИМУ десно

Посматране карактеристике n (%)/(X \pm SD (Med; min-max))		Добијене вредности
IMT dex (mm)		0,84 \pm 0,22 (0,8; 0,4-1,4)
IMT dex > 0,9mm	да	9 (18,0%)
	не	41 (82,2%)
IMT sin (mm)		0,88 \pm 0,24 (0,9; 0,4-1,5)
IMT sin > 0,9mm	да	25 (50,0%)
	не	25 (50,0%)
ACI dex	Нема стенозе	23 (46,0%)
	Стеноза $\leq 50\%$	19 (38,0%)
	Стеноза $>50 \leq 70\%$	1 (2,0%)
	Стеноза $>70 \leq 99\%$	2 (4,0%)
	Оклузија 100%	5 (10,0%)
ACI sin	Нема стенозе	19 (38,0%)
	Стеноза $\leq 50\%$	27 (54,0%)
	Стеноза $>50 \leq 70\%$	1 (2,0%)
	Стеноза $>70 \leq 99\%$	1 (2,0%)
	Оклузија 100%	2 (4,0%)

Анализом учесталости испитаника са АИМУ десно, са различитим степеном АСI dex, уочена је статистички значајна разлика (χ^2 -test; $p=0,000$). Стеноза АСI dex није нађена код 46% испитаника. Највећи проценат испитаника је имао стенозу АСI dex < 50% (38,0%), следећи по учесталости били су они са оклузијом (10,0%), затим стенозом између 70-99% (4,0%), а најмање испитаника је имало стенозу од 50-70% (2,0%).

5.4.2. Ултразвучни налаз каротидних артерија код испитаника са исхемијом у левој хемисфери

Просечна вредност ИМТ sin код испитаника са лезијом леве хемисфере је била $0,93\pm 0,19$, са Медијаном 0,9, а најмањом вредношћу 0,6 и највећом 1,7, табела 22.

Табела 22. Ултразвучни налаз артерија код исхемије у левој хемисфери

Посматране карактеристике n (%)/($X\pm SD$ (Med; min-max))		Добијене вредности
ИМТ dex (mm)		$0,84\pm 0,22$ (0,8; 0,4-1,4)
ИМТ dex > 0,9mm	да	18 (34,6%)
	не	34 (65,4%)
ИМТ sin (mm)		$0,93\pm 0,19$ (0,9; 0,6-1,7)
ИМТ sin > 0,9mm	да	29 (55,8%)
	не	23 (44,2%)
АСI dex	Нема стенозе	18 (34,6%)
	Стеноза $\leq 50\%$	27 (51,9%)
	Стеноза $>50 \leq 70\%$	2 (3,8%)
	Стеноза $>70 \leq 99\%$	4 (7,7%)
	Оклузија 100%	1 (1,9%)
АСI sin	Нема стенозе	19 (36,5%)
	Стеноза $\leq 50\%$	23 (44,2%)
	Стеноза $>50 \leq 70\%$	4 (7,7%)
	Стеноза $>70 \leq 99\%$	2 (3,8%)
	Оклузија 100%	4 (7,7%)

У групи испитаника са лезијом леве хемисфере није нађена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са вредностима IMT sin мањим и већим од 0,9mm (χ^2 -test; $p=0,400$). Приближно једнак број испитаника имао је IMT sin већи од 0,9mm (55,8%) или IMT sin мањи од 0,9mm (44,2%). Испитаници су имали статистички значајно мање вредности ИМТ десно, мањи од 0,9mm имало је 65,4% испитаника (χ^2 -test; $p=0,027$). Просечне вредности IMT dex, код испитаника са лезијом леве хемисфере била је $0,84 \pm 0,22$, са Медијаном 0,8, најмањом вредношћу 0,4 и највећом 1,4, табела 22.

Статистички значајна разлика уочена је у заступљености испитаника са лезијом леве хемисфере са различитим ултразвучним налазом на ACI dex (χ^2 -test; $p=0,000$), ACI sin (χ^2 -test; $p=0,000$), AV dex (χ^2 -test; $p=0,000$) и AV sin (χ^2 -test; $p=0,000$), табела 22.

Анализом учесталости испитаника са лезијом леве хемисфере и различитим степеном стенозе унутрашње каротидне артерије ACI dex уочена је статистички значајна разлика (χ^2 -test; $p=0,000$). Највећи проценат испитаника са лезијом леве хемисфере имао је стенозу до 50% (51,9%), следећи по учесталости били су испитаници који су имали стенозу од 70-99% (7,7%), затим они са стенозом већом од 50-70% (3,8%), а оклузију је имало најмање испитаника (1,9%).

6. Исход лечења испитаника са инфарктом мозга и посматрани фактори ризика, ултразвучни и радиолошки налаз

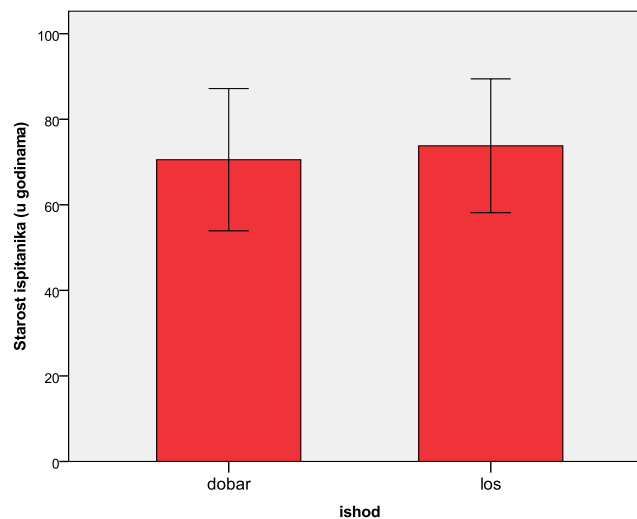
6.1. Опште карактеристике и фактори ризика

Табела 23. Опште карактеристике испитаника

Посматране карактеристике n (%) / (X \pm SD (Med; min-max))	исход		значајност	
	добар	лош		
Пол	мушкарци	22 (59,5%)	33 (47,1%)	^a p=0,225
	жене	15 (40,5%)	37 (52,9%)	
Старост испитаника	70,30 \pm 7,84 (71; 54-85)	73,79 \pm 8,00 (54; 54-89)		^b p=0,033*
Неуролошки испад	Слабост леве половине тела	18 (46,2%)	32 (47,8%)	^a p=0,980
	Слабост десне половине тела	19 (48,7%)	32 (47,8%)	
	Синдром možданог стабла	2 (5,1%)	3 (4,5%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bt-test

Графикон 21. Старост испитаника са различитим исходом болести



Уочена је статистички значајна разлика у старости испитаника између оболелих са различитим исходом АИМУ (t-test; p=0,033). Испитаници са лошим исходом су били старији од оних са добрим исходом, графикон 21.

Није пронађена статистички значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола посматрано у односу на исход АИМУ (χ^2 -test; p=0,225), табела 23.

Табела 24. Фактори ризика: придружене болести и навике у понашању и исход болести

Посматране карактеристике n (%)		Исход		Значајност
		Добар	Лош	
Хипертензија	Да	32 (86,5%)	62 (88,6%)	p=0,754
	Не	5 (13,5%)	8 (11,4%)	
Diabetes mellitus	Да	8 (21,6%)	20 (28,6%)	p=0,437
	Не	29 (78,4%)	50 (71,4%)	
Хиперхолестеролемија	Да	7 (19,4%)	11 (15,7%)	p=0,628
	Не	29 (80,6%)	59 (84,3%)	
Атријална фибрилација	Да	10 (27,0%)	28 (40,0%)	p=0,182
	Не	27 (73,0%)	42 (60,0%)	
Ишемијска болест срца	Да	13 (35,1%)	19 (27,1%)	p=0,390
	Не	24 (64,9%)	51 (72,9%)	
Кардиомиопатија	Да	9 (24,6%)	17 (24,3%)	p=0,996
	Не	28 (75,7%)	53 (75,7%)	
НОВР	Да	3 (8,1%)	1 (1,4%)	p=0,083
	Не	34 (91,9%)	69 (98,6%)	
Пушење	Да	11 (29,7%)	9 (12,9%)	p=0,033*
	Не	26 (70,3%)	61 (87,1%)	
Алкохолизам	Да	6 (16,2%)	6 (8,6%)	p=0,233
	Не	31 (83,8%)	64 (91,4%)	

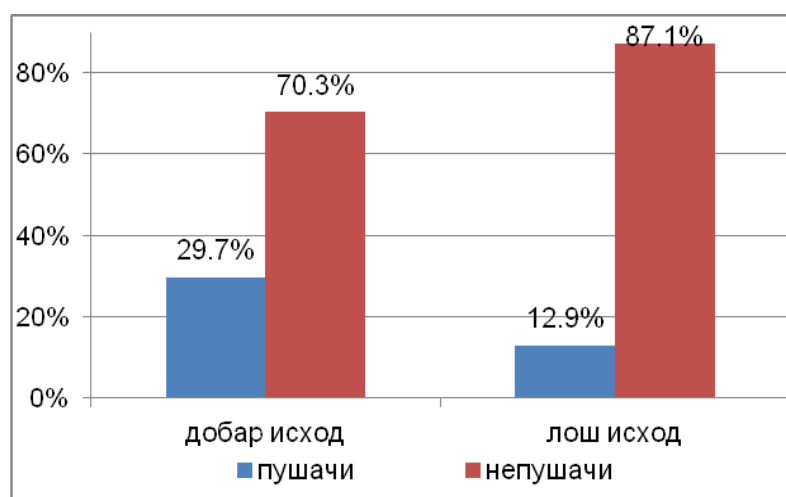
*статистички значајна разлика: χ^2 -test;

Између испитаника са АИМУ и различитим исходом болести није уочена статистички значајна разлика у коморбидитету: хипертензији (χ^2 -test; p=0,754), шећерној болести (χ^2 -test; p=0,437), хиперхолестеролемији (χ^2 -test; p=0,628),

постојању атријалне фибрилације (χ^2 -test; $p=0,182$), исхемијске болести срца (χ^2 -test; $p=0,390$, кардиомиопатији (χ^2 -test; $p=0,996$), обструктивној болести плућа (χ^2 -test; $p=0,083$), алкохолизму (χ^2 -test; $p=0,233$), табела 24.

Статистички значајна разлика уочена је у заступљености пушача и непушача, између испитаника са АИМУ и различитим исходом болести: добрим и лошим (χ^2 -test; $p=0,033$), табела 24. Пушачи су били статистички значајно више заступљени у групи са добрим исходом болести, графикон 22.

Графикон 22. Пушачи и исход болести



6.2. Тежина АИМУ и исход болести

Између испитаника са различитим исходом болести уочена је статистички значајна разлика у тежини можданог удара (χ^2 -test; $p=0,004$), табела бр. 25.

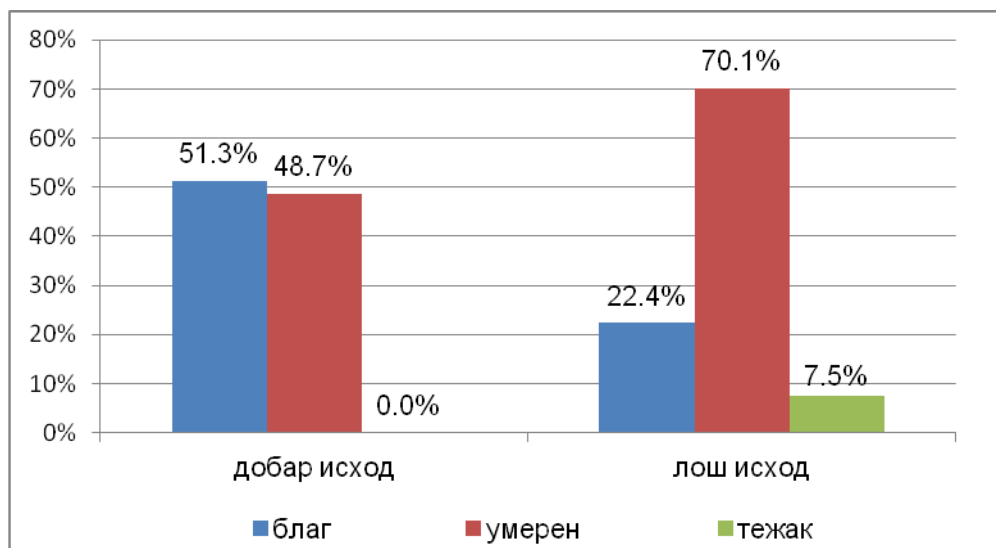
Табела 25.

Тежина АИМУ n (%)		Исход		Значајност
		Добар	Лош	
Тежина АИМУ	Благ	20 (51,3%)	15 (22,4%)	$p=0,004^*$
	Умерен	19 (48,7%)	47 (70,1%)	
	Тежак	0 (0,0%)	5 (7,5%)	

*статистички значајна разлика: χ^2 -test;

Испитаници са лошим исходом имали су тежи АИМУ. Највећи проценат испитаника са лошим исходом имао је умерено тежак АИМУ (70,1%), следећи по учесталости били су они са благим АИМУ (22,4%) док је најмање било испитаника са тешким АИМУ (7,5%), графикон 23. Дobar исход је имало највише испитаника са благим АИМУ (51,3%), док је код умерено тешког АИМУ, добар исход имало 48,7% испитаника. Није било испитаника са добрим исходом у групи са тешким АИМУ.

Графикон 23. Тежина АИМУ и исход болести



6.2.1. Тежина možданог удара, параметри VJl код АИМУ у десној и левој хемисфери

Анализа ултразвучног налаза вена код испитаника са АИМУ и тежине АИМУ није показала статистички значајну разлику у дијаметрима леве и десне вене и индексима колапсибилности, просечном и еквивалентном. Разлог је пре свега у томе што су групе бројчано биле врло различите, тако да је она са најтежим АИМУ имала мало испитаника. Са друге стране групе су биле састављене од испитаника са различитим механизмима АИМУ и различитом површином инфаркта, што је највероватније утицало на овакав резултат. Испитаници су дељени према локализацији инфаркта, на оне са лезијом у десној и левој хемисфери, након тога

на групе према величини NIHSS-а, што је довело до уситњавања група и немогућности постизања статистичке значајности.

Група са тешким АИМУ је била мала – 7,5%, чинили су је пацијенти само са територијалним инфарктом, док је у групи са лаким и умерено тешким АИМУ било 27% и 13% лакунарних инфаркта.

6.3. Радиолошка слика болести и утицај на исход

Уочена је статистички значајна разлика између испитаника са различитим узроком АИМУ према TOAST-у и исходу (χ^2 -test; $p=0,038$), табела бр.30. Између испитаника са добрим и лошим исходом АИМУ статистички значајна разлика уочена је и у степену леукоарајозе процењиваном ARWM скором (χ^2 -test; $p=0,004$).

Табела 30. Радиолошка слика болести

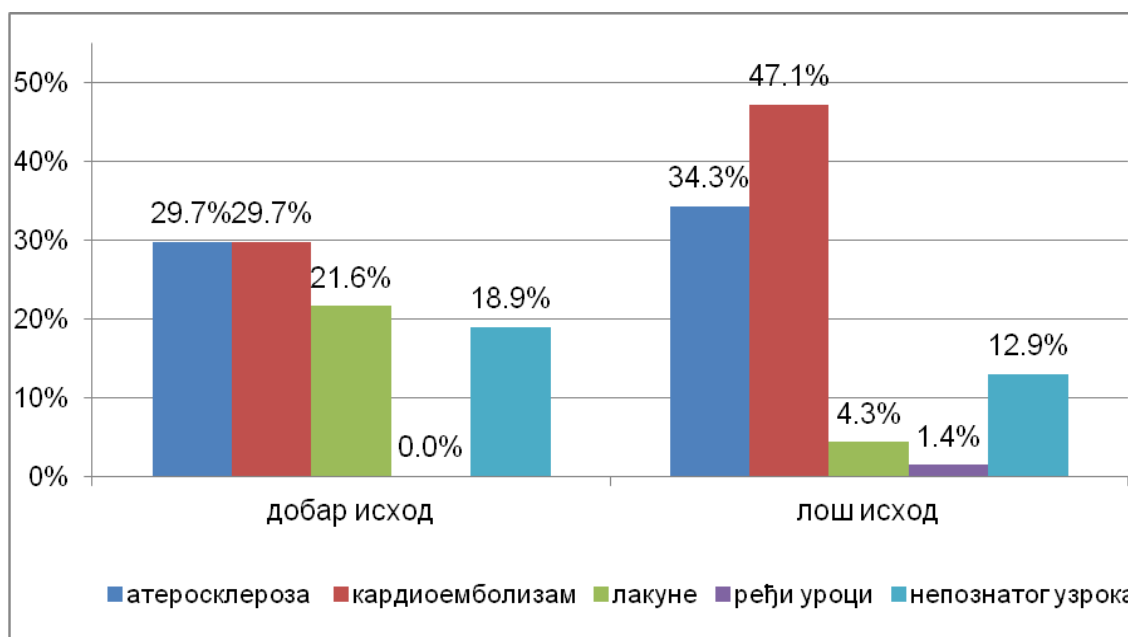
	Посматране карактеристике n (%)/($X \pm SD$ (Med; min-max))	Исход		Значајност
		Добар	Лош	
TOAST	Атеросклероза великих артерија	11 (29,7%)	24 (34,3%)	^a $p=0,038^*$
	Кардиоемболизам	11 (29,7%)	33 (47,1%)	
	Лакуне	8 (21,6%)	3 (4,3%)	
	АИМУ ређих узрока	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
	АИМУ непознатог узрока	7 (18,9%)	9 (12,9%)	
ARWM	Уредан налаз	20 (54,1%)	14 (20,0%)	^a $p=0,002^*$
	Лаког степена	10 (27,0%)	34 (48,6%)	
	Умереног	3 (8,1%)	16 (22,9%)	
	Тешког	4 (10,8%)	6 (8,6%)	
	територијални	23 (67,6%)	62 (91,2%)	^a $p=0,003^*$
	лакунарни	11 (32,4%)	6 (8,8%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bt-test; ^cMann Whitney U test

Између испитаника са различитим исходом АИМУ уочена је статистички значајна разлика у TOAST налазу (χ^2 -test; $p=0,038$), графикон 24. Највећи проценат испитаника са лошим исходом имао је кардиоемболијски мождани удар (47,1%),

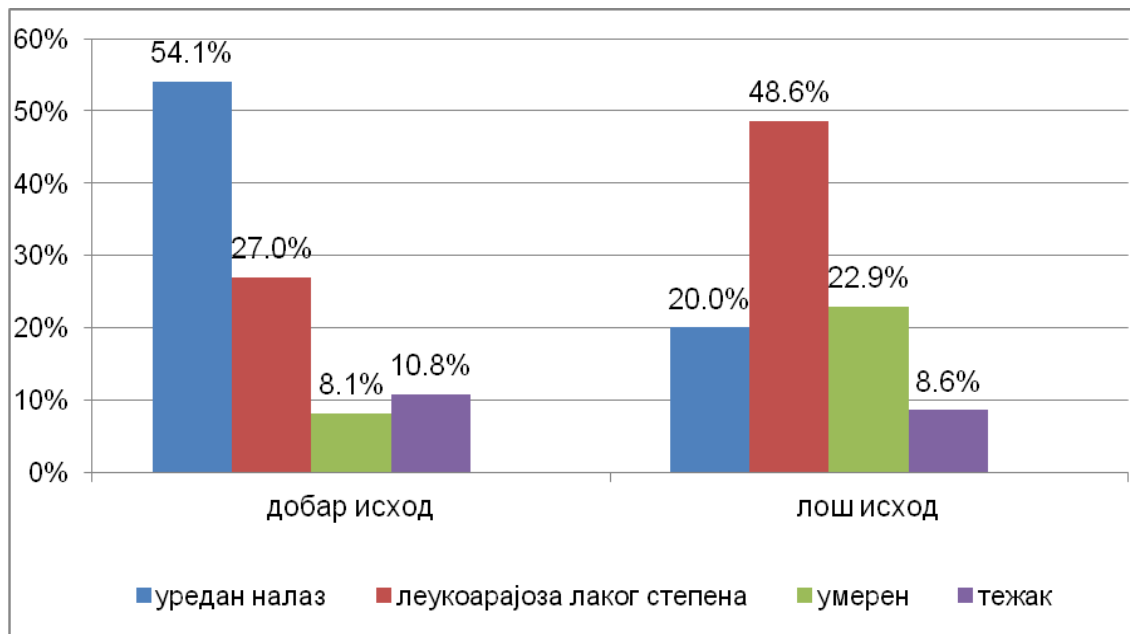
затим атеросклерозу великих крвних судова (34,3%). Остали испитаници са лошим исходом су имали или АИМУ непознатог узрока – криптогени (12,9%), лакуне (4,3%) или АИМУ ређег узрока (1,4%). У групи са добрим исходом подједнак број испитаника имао је атеросклерозу (29,7%) и кардиоемболизам (29,7%) као узрок АИМУ, док су остали испитаници имали лакуне (21,6%) или АИМУ непознатог узрок. Ни један испитаник са добрим исходом није имао АИМУ ређег узрока у нашој групи.

Графикон 24. TOAST и исход АИМУ



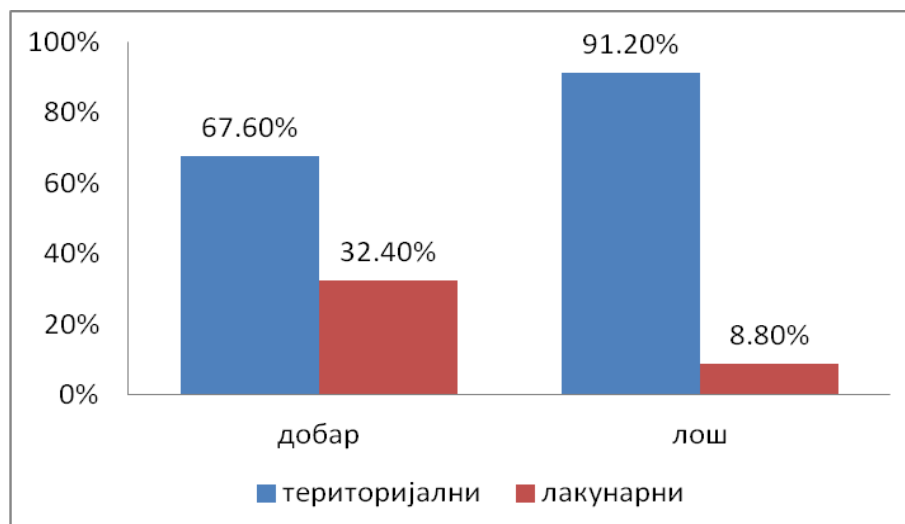
Између испитаника са различитим исходом болести статистички значајна разлика уочена је и у степену леукоарајозе процењиваном помоћу ARWM скале (χ^2 -test; $p=0,002$), графикон 25. У групи са добрим исходом испитаници са неким од степена леукоарајозе су били статистички значајно мање заступљени, графикон 30. Највећи проценат испитаника са лошим исходом имао је лак степен леукарајозе, (48,6%), затим умереног степена (22,9%), уредан налаз је имало 20,0% испитаника, а тешку леукоарајозу 8,6% испитаника. Највећи проценат испитаника са добрим исходом имао је уредан налаз (54,1%), затим лак степен леукоарајозе (27,0%), тешку (10,8%), а најмање је било испитаника са умереном леукоарајозом(8,1%).

Графикон 25. ARWM и исход АИМУ



У групи са добрим исходом испитаници са неким од степена леукоарајозе су били статистички значајно мање заступљени, графикон 25. Највећи проценат испитаника са лошим исходом имао је лак степен леукоарајозе, (48,6%), затим умереног степена (22,9%), уредан налаз је имало 20,0% испитаника, а тешку леукоарајозу 8,6% испитаника. Највећи проценат испитаника са добрим исходом имао је уредан налаз (54,1%), затим лак степен леукоарајозе (27,0%), тешку (10,8%), а најмање је било испитаника са умереном леукоарајозом(8,1%).

Графикон 26. Територијални и лакунарни инфаркти и исход АИМУ



Статистички значајна разлика уочена је између испитаника са различитим исходом и територијалним и лакунарним инфарктима (χ^2 -test; $p=0,003$), табела 30. Највећи проценат испитаника са лошим исходом имало је територијални инфаркт(91,20%), док је 8,8% пацијената са лошим исходом имало лакунарни инфаркт., графикон 26.

6.4. Ултразвучни налаз VJI и исход болести

6.4.1. Исход АИМУ, степен инвалидитета и морталитет и параметри VJI код испитаника са АИМУ

Анализа УЗ налаза вена врата десно и степена инвалидитета и морталитета према модификованој Ранкин скали дата је у табели 31. Није пронађена статистички значајна разлика у посматраним параметрима УЗ налаза VJI dex у односу на степен инвалидитета и смртност, код хипоплазије VJI dex (χ^2 -test; $p=0,115$) и индексу колапсибилности VJI dex (One way ANOVA; $p=0,236$).

Статистички значајна разлика уочена је између испитаника са АИМУ десно и различитим степеном инвалидитета и морталитетом у дијаметру VJI dex (One way ANOVA; $p=0,026$), табела 31.

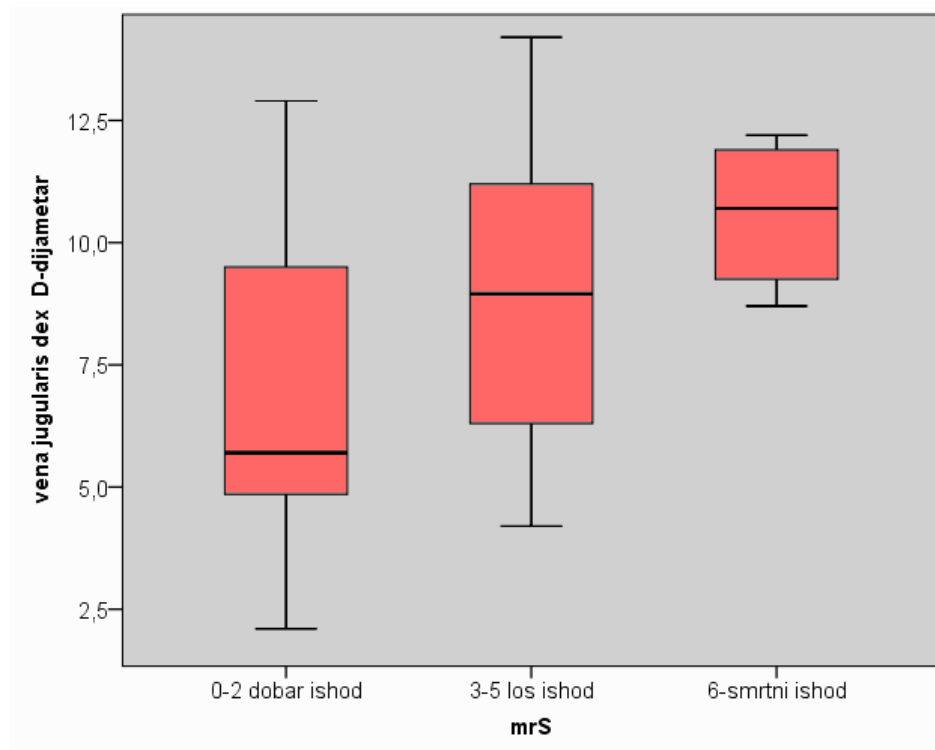
Табела 31. Ултразвучни налаз VJI dex код испитаника са АИМУ десно у односу на мРС

Посматране карактеристике n (%)/(X \pm SD (Med; min-max))	mRS			Значајност
	Добар (0-2)	Лош (3-5)	Смртни (6)	
VJI dex Dmax	6,86 \pm 3,28 (5,7; 2,1-12,9)	9,02 \pm 2,86 (8,9; 4,2-14,2)	10,57 \pm 1,61 (10,7;8,7-12,2)	^b $p=0,026^*$
VJI dex >5mm	11 (68,8%)	27 (90,0%)	4 (100,0%)	^a $p=0,115$
Dmax<5mm <5mm	5 (31,3%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	
IC VJI dex	26,27 \pm 18,27 (21,5; 0-58)	28,35 \pm 19,72 (24,6; 0-75)	11,00 \pm 12,93 (5,9; 2-30)	^b $p=0,236$

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bOne-way ANOVA

У групи испитаника са АИМУ десно, статистички значајна разлика уочена је у дијаметру десне југуларне вене, између испитаника са смртним исходом и различитим степеном инвалидитета (One way ANOVA; $p=0,026$), графикон 27. Испитаници са смртним исходом су имали највећи дијаметар VJI dex, затим испитаници са лошим исходом, а најмањи дијаметар вене имали су испитаници са добрим исходом.

Графикон 27. Дијаметар VJI dex и мРС код испитаника са АИМУ десно



Табела 32. Ултразвучни налаз VJI sin код испитаника са АИМУ лево у односу на мРС

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	мРС			Значајност
	Добар (0-2)	Лош(3-5)	смртни (6)	
VJI sin, Dmax	8,51±3,26 (8,3; 3-16)	7,84±3,17 (7,7; 1-15)	9,78±0,59 (9,7; 9-11)	^b p=0,456
VJIsin >5	13 (81,3%)	23 (76,7%)	4 (100,0%)	^a p=0,542
Dmax<5mm <5	3 (18,8%)	7 (23,3%)	0 (0,0%)	
IC VJIsin	28,52±26,63 (20,6; 1,3-89,5)	34,29±25,49 (26,9; 0-93,8)	10,88±9,08 (10,9; 0-21,7)	^b p=0,211

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bOne-way ANOVA;

Анализом УЗ параметара леве југуларне вене и mRS-а код испитаника са АИМУ лево није пронађена статистички значајна разлика нити у једном од испитиваних параметара, али се уочава пораст максималног дијаметра леве југуларне вене са тежином АИМУ, највећа је разлика између лошег и смртог исхода, табела 36. Такође, постојала је разлика у IC VJI код ипсилатералне југуларне вене, у смислу да је код обе IC био врло низак у групи са тешким исходом, обострано око 11%, док је у другим групама био 2-3х већих вредности. Вероватно би се бољи резултати очекивали код веће групе испитаника у свим врстама исхода, табела 32.

6.5. Ултразвучни параметри VJI код испитаника са територијалним и лакунарним АИМУ

Према Оксфорд скали испитаници су подељени у две групе. Једну су сачињавали сви са територијалним АИМУ (TACI, PACI, POCI), а другу испитаници са лакунарним можданим ударом у хемисферама – LACI.

Табела 33. VJI и IC код територијалних и лакунарних инфаркта мозга

Посматране карактеристике n (%) / (X \pm SD (Med; min-max))	OXF		значајност
	територијални	лакунарни	
VJI dex D-дијаметар	8,97 \pm 3,50 (8,5; 2,1-19,4)	7,76 \pm 3,19 (6,8; 3,6-13,6)	^a p=0,167
IC VJI _{dex}	29,43 \pm 20,38 (25,64; 0-85)	39,74 \pm 18,76 (36,95; 16-76)	^a p=0,045*
VJI sin D- дијаметар	7,92 \pm 3,52 (7,4; 1-21)	6,97 \pm 2,28 (7,0; 4-11)	^b p=0,413
IC VJI _{sin}	29,60 \pm 24,14 (24,55; 0-93,8)	44,93 \pm 31,93 (49,09; 1,3-91,00)	^b p=0,051

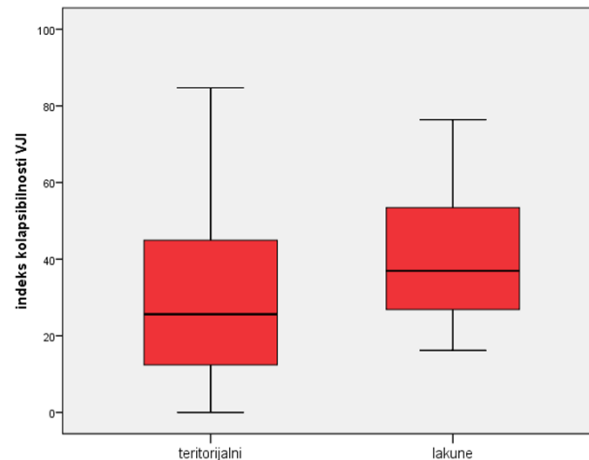
*статистички значајна разлика; ^at-test; ^bMann Whitney-test

Није уочена статистички значајна разлика у дијаметрима леве и десне унутрашње југуларне вене код територијалних и лакунарних инфаркта, табела 33, уз

постојање тенденце повећања дијаметра вене код територијалних инфаркта и леве и десне VJI.

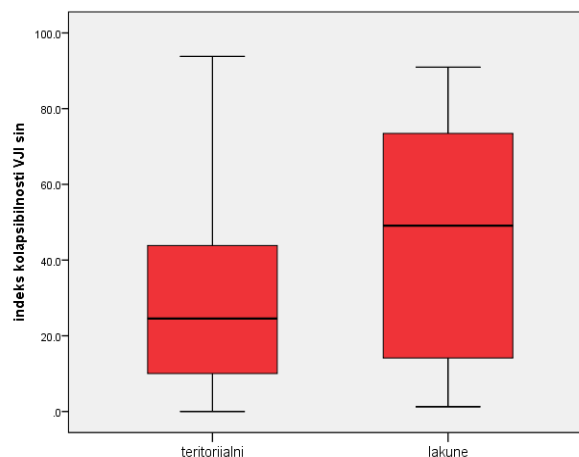
Статистички значајна разлика нађена је у вредностима индекса колапсибилности, измерених код испитаника са територијалним и лакунарним инфарктима мозга, графикон 28.

Графикон 28. IC VJI dex код територијалних и лакунарних инфаркта мозга



Између оболелих са лакунарним и територијалним инфарктом VJI sin није била присутна статистички значајна разлика између индекса колапсибилности, са граничним вредностима од $p=0,051$, табела 37. Добијене вредности IC за VJI sin биле су значајно мање код испитаника са територијалним инфарктом мозга, графикон 29.

Графикон 29. IC VJI sin код територијалних и лакунарних инфаркта



**Ултразвучни налаз вена врата код територијалног инфаркта и лакуна
ипсилатералне и контралатералне VJI у целој групи**

Анализа УЗ параметара вена врата ипсилатералне и контралатералне унутрашње југуларне вене код територијалних и лакунарних инфаркта мозга показала је постојање статистички значајне разлике у дијаметрима ипсилатералне југуларне вене (t-test; p=0,040), графикон 30. и индексима колапсибилности ипсилатералне југуларне вене (t-test; p=0,011), графикон 31, табела 34.

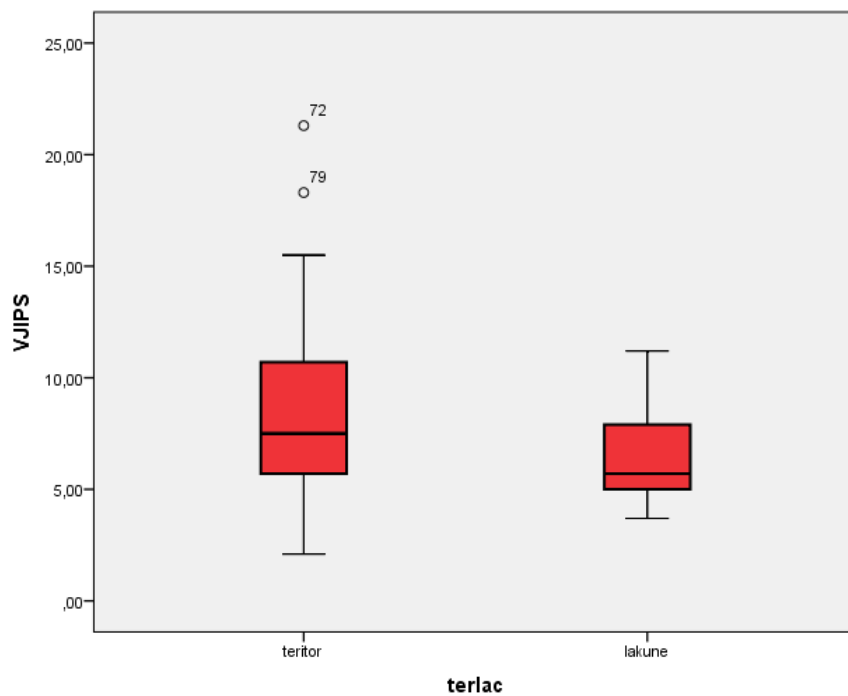
Табела 34. УЗ налаз ипсилатералне и контралатералне VJI код територијалног и лакунарног инфаркта мозга

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	ОХФ		значајност
	територијални	лакунарни	
Dmax VJI	ипсилатерална 8,39±3,53 (7,5; 2,1-21,30)	6,51±2,14 (5,7; 3,7-11,2)	^b p=0,040*
	контралатерална 8,56±3,36 (8,3; 1-19,4)	8,02±3,4 (7,9; 3,6-15,8)	^b p=0,548
IC VJI	ипсилатерална 27,48±22,52 (22,85; 0-86,5)	43,18±24,99 (47,91; 0-93,8)	^b p=0,011*
	контралатерална 31,78±22,78 (25,95; 0-93,8)	36,04±25,76 (27,7; 1,3-91,0)	^b p=0,493

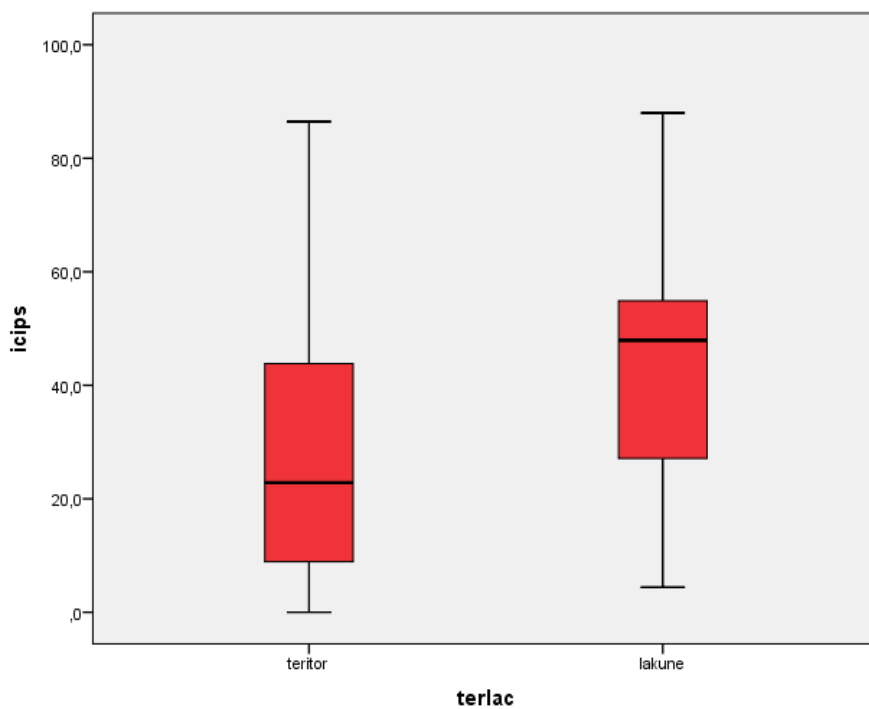
*Статистички значајна разлика; ^bt-test,

Статистички значајана разлика није нађена у дијаметрима и индексу колапсибилности контралатералне југуларне вене код територијалних и лакунарних инфаркта, табела 34.

Графикон 30. Дтах ипсилатералне VJI код територијалних и лакунарних АИМУ



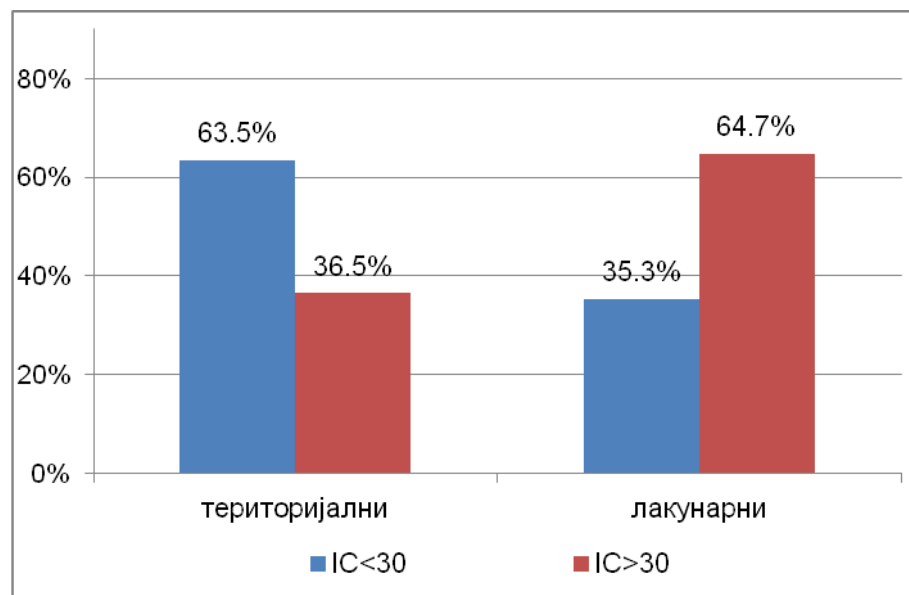
Графикон 31. IC ипсилатералне VJI код територијалног и лакунарног АИМУ



6.5.1. Индекс колапсибилности ипсилатералне и контралатералне југуларне вене код испитаника са територијалним и лакунарним инфарктом

Између испитаника са територијалним и лакунарним инфарктом мозга уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са индексом колапсибилности мањим и већим од 30%, 40% и 50% за ипсилатералну југуларну вену, док код контралатералне југуларне вене није постојала статистички значајна разлика, табела 35. Учесталост испитаника са вредностима индекса колапсибилности ипсилатералне југуларне вене мањим и већим од 30, 40 и 50% статистички значајно се разликовала између испитаника са територијалним и лакунарним можданим ударом, табела 35. Анализом добијене разлике учесталости испитаника са IC ипсилатералне југуларне вене, мањим и већим од 30%, посматрано у односу захваћеност мозга, запажамо статистички значајно већу учесталост испитаника са вредностима овог параметра мањим од 30% у групи болесника са територијалним инфарктом мозга, док је само једна трећина испитаника имала те вредности код лакунарног инфаркта (χ^2 -test; $p=0,031$), графикон 32.

Графикон 32. Разлике у индексима колапсибилности ипсиларне VJI код територијалног и лакунарног инфаркта мозга



Статистички значајна разлика уочена је и у групи са IC > 40 (χ^2 -test; p=0,020) и IC < 50 (χ^2 -test; p=0,009). Испитаници са територијалним инфарктом мозга имали су ниже вредности индекса колапсибилности од оних са лакунарним инфарктом мозга, табела 35.

Табела 35. IC и PIC код испилатералне VJI

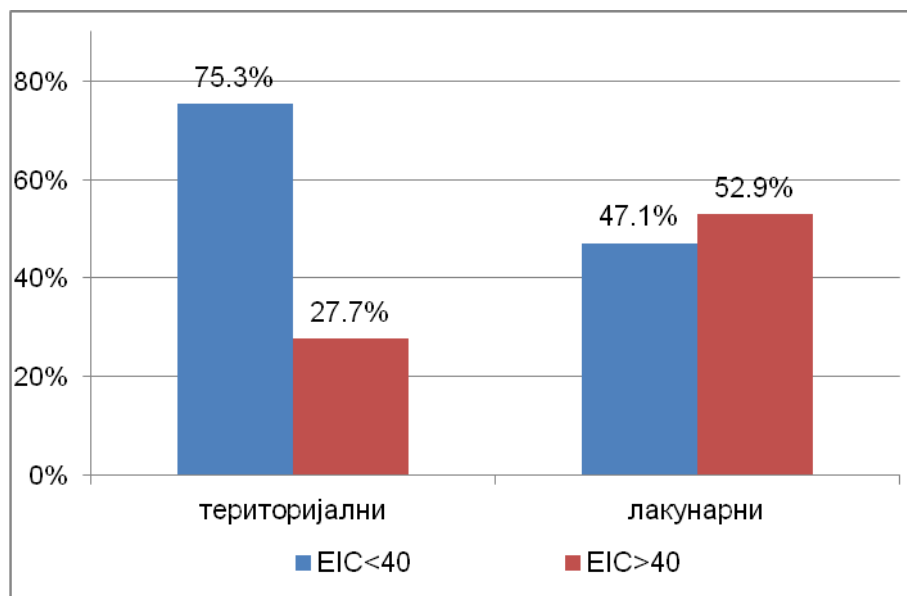
Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	Oxford		Значајност
	територијални	лакунарни	
IC	27,48 ± 22,52 (22,85; 0-86,5)	43,18 ± 24,99 (47,91; 0-93,8)	^a p=0,011*
IC <30	54 (63,5%)	6 (35,3%)	^b p=0,031*
IC >30	31 (36,5%)	11 (64,7%)	
IC <40	64 (75,3%)	8 (41,1%)	^b p=0,020*
IC >40	21 (24,7%)	9 (52,9%)	
IC <50	73 (85,9%)	10 (58,8%)	^b p=0,009*
IC >50	12 (14,14%)	7 (41,2%)	
PIC	30,30 ± 19,77 (29,26; 0-8,2)	39 ± 22,45 (28,26; 12,88-83,1)	^b p=0,093
PIC <30	43 (50,6%)	7 (41,2%)	^b p=0,479
PIC >30	42 (49,4%)	10 (58,8%)	
PIC <40	61 (71,8%)	7 (41,2%)	^b p=0,015*
PIC >40	24 (28,2%)	10 (58,8%)	
PIC <50	72 (84,7%)	12 (70,6%)	^b p=0,163
PIC >50	13 (13,3%)	5 (29,4%)	
EIC	30,48 ± 19,52 (28,26; 0-82,3)	44,15 ± 26,83 (40,81; 10,37-92,17)	^a p=0,015*
EIC <30	45 (52,9%)	6 (35,3%)	^b p=0,184
EIC >30	40 (47,1%)	11 (64,7%)	
EIC <40	64 (75,3%)	8 (47,1%)	^b p=0,020*
EIC >40	21 (27,17%)	9 (52,9%)	
EIC <50	70 (82,4%)	11 (64,7%)	^b p=0,100
EIC >50	15 (17,6%)	2 (35,3%)	

*статистички значајна разлика; ^at-test; ^b χ^2 -test

Анализом учесталости испитаника са просечним индексима колапсибилности у односу на територијалне и лакунарне инфаркте уочена је статистички значајна разлика између испитаника са вредностима овог параметра већим и мањим од 40%, 71,8% испитаника са територијалним АИМУ имало је овај параметар мањи од 40%, док је само 40% испитаника са лакунарним АИМУ имало вредности овог параметра мање од 40% (χ^2 -test; $p=0,015$).

У статистичку обраду уврштен је и еквивалентни индекс колапсибилности у односу на испитанике са територијалним и лакунарним АИМУ. Добијена је статистички значајна разлика између ових вредности. Статистички значајно веће вредности EIC-а имали су испитаници са лакунарним инфарктима мозга (t-test; $p=0,015$). Између испитаника са територијалним и лакунарним инфарктима мозга уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са EIC мањим и већим од 40%, табела 35. У групи испитаника са територијалним инфарктом статистички значајно више су били заступљени пацијенти са EIC<40, графикон 33 .

Графикон 33. OXF и EIC<40



Није уочена статистички значајна разлика између испитаника са EIC мањим и већим од 20, 30, и 50% између испитаника са територијалним и лакунарним АИМУ, табела 35. Код свих ових „cut off“ вредности за EIC, већа учесталост испитаника са

вредностима мањим од напред наведених виђена је код испитаника са територијалним инфарктом мозга.

6.6. Хипоплазија VJI код АИМУ

У целој групи испитаника N=107, лева VJI је чешће хипопластична и виђена је код 22,4% испитаника, док је десна била хипопластична код 16,8% (табела 11,12). Хипоплазија леве VJI код АИМУ лево нађена је код 25% испитаника, док је код АИМУ десно хипоплазија десне VJI виђена код 16%. Посматрајући целу групу са хемисферним АИМУ, N=102, ипсилатерална VJI је била хипопластична код 20,6% испитаника, док је контралатерална била хипопластична код 17,6%. Статистички значајна разлика није уочена између пацијената са хемисферним инфарктом и присуством хипоплазије ипсилатералне и контралатералне југуларне вене у односу на исход (χ^2 -test, p=0,603), табела 36.

Табела 36. Хипоплазија ипсилатералне VJI и исход АИМУ(N=102)

Посматране карактеристике N(%)	Исход		Значајност
	Добар	Лош	
Хипоплазија ипсилатералне	8 (23,5%)	13 (19,1%)	^a p=0,603
Нема	26 (76,5%)	55 (80,9%)	

*статистички значајна разлика; χ^2 -test

Између испитаника са територијалним и лакунарним инфарктом мозга у испитиваној групи није нађена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са ипсилатералном хипоплазијом југуларне вене и инфарктом (χ^2 -test, p=0,324), табела 37.

Статистички значајна разлика није виђена ни код испитаника са добрим и лошим исходом и хипоплазијом контралатералне VJI (χ^2 -test, p=0,098), као ни у учесталости испитаника са територијалним и лакунарним инфарктом и контралатералном хипоплазијом (χ^2 -test, p=0,163).

Табела 37. Хипоплазија ипсилатералне VJI код територијалног и лакунарног АИМУ

Посматране карактеристике N(%)	АИМУ		Значајност
	територијални	Лакунарни	
Хипоплазија ипсилатералне	16 (18,8%)	5 (14,1%)	^a p=0,324
Нема	69 (81,2%)	12 (70,6%)	

Субанализом групе издвојени су испитаници са територијалним инфарктом мозга у предњој циркулацији, селектовани према Oxford скали (TACI, PACI) и посматран је значај присуства ипсилатералне хипоплазије VJI на исход болести. Посматрајући ову групу (N=74), није уочена статистички значајна разлика између присуства ипсилатералне хипоплазије и исхода инфаркта мозга (^aχ²-test, p=0,739). У овом случају смо занемарили дијаметар контралатералне VJI.

Статистички значајна разлика уочена је у присуству унилатералне, само на страни инфаркта и билатералне хипоплазије.

Скоро сви испитаници са унилатералном хипоплазијом VJI на страни инфаркта мозга имали су лош исход болести, са друге стране сви са билатералном хипоплазијом су имали добар исход (^aχ²-test, p=0,008), табела 38.

Табела 38. Унилатерална хипоплазија ипсилатералне VJI и исход АИМУ

Посматране карактеристике N=74 (%)	Исход		Значајност
	Добар	Лош	
Нема хипоплазију	16 (80,0%)	45 (83,3%)	^a p=0,008*
Унилатерална	1 (5,0%)	9 (16,7%)	
Билатерална	3 (15,0%)	0 (0,0%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори појаве доброг и лошег исхода у групи са територијалним инфарктом у предњој циркулацији. У

универијантном моделу су се као статистички значајни издвојили: територија инфаркта (TACI, PACI) , тежина АИМУ на пријему и конзумирање алкохола, табела 39.

Табела 39. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести код територијалног АИМУ у предњем сливу

Посматрани фактори	Без појаве других обољења vs појава других обољења	
	ExpB (95%CI ExpB)	значајност
алкохол	0,178 (0,021-1,492)	p = 0,112
Територија (TACI, PACI)	0,106 (0,012- 0,945)	p = 0,044*
NIHSS на пријему	1,137 (0,971-1,330)	p = 0,110

*статистички значајно

У мултиваријантном моделу се издвојила величина инфаркта. Пацијенти са TACI били су под вишеструким ризиком за појавом лошег исхода, табела 44.

Са обзиром на резултат регресионе анализе, где се као фактор ризика за појаву лошег, односно доброг исхода издвојила величина инфаркта, рађена је одвојено за испитанике са TACI и PACI анализа исхода лечења у односу на присуство хипоплазије VJI на страни инфаркта мозга, табела 40.

Табела 40 . Исход лечења код територијалних инфаркта са хипоплазијом

Територија	Хипоплазија ипсилатералне VJI	исход n (%)		значајност
		добар	лош	
TACI	Нема	0 (0%)	22 (100%)	^a p=0,000*
	унилатерална	0 (0%)	4 (100%)	
	билатерална	1 (100%)	0 (0%)	
PACI	нема	16 (41,0%)	23 (59,0%)	^a p=0,113
	унилатерална	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
	билатерална	2 (100%)	0 (0%)	

*статистички значајано; ^aχ²-test

Код испитаника у групи са TACI уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника без хипоплазије, са унилатералном и билатералном

хипоплазијом посматрано у односу на исход лечења, табела 44. Само један испитаник са TACI имао је добар исход и он је имао билатералну хипоплазију. У групи са PACI није уочена статистички значајна разлика у исходу пацијента посматрано у односу на присуство унилатералне хипоплазије. И у овој групи запажамо да су оба пацијента са билатералном хипоплазијом имала добар исход. Код једног пацијента са PACI и добрим исходом постојала је унилатерална хипоплазија уз мањи дијаметар контралатералне VJI са дијаметром 6,3mm.

6.7. Венски параметри и леукоарајоза (ARWM)

Посматрано у односу на ARWM скор није нађена статистички значајна разлика у посматраним венским параметарима (дијаметру VJI, IC VJI) и њиховом утицају на присуство леукоарајозе. Испитаници су према ARWM скору подељени у 4 групе, које су имале и патолошки различите инфаркте, што је вероватно утицало на овакав резултат.

6.8.Ултразвучни налаз каротидних артерија и исход болести

6.8.1. Ултразвучни налаз каротидних артерија код испитаника са АИМУ лево

У групи оболелих са АИМУ лево, између испитаника са добрим и лошим исходом у целој групи испитаника нису уочене статистички значајне разлике у просечним вредностима IMT dex (t-test; $p=0,681$), учесталости испитаника са IMT dex $>0,9\text{mm}$ (χ^2 -test; $p=0,727$), просечним вредностима IMT sin (t-test; $p=0,577$), заступљености испитаника са IMT sin $>0,9\text{mm}$ (χ^2 -test; $p=0,815$), степену стенозе: ACI dex (χ^2 -test; $p=0,720$), ACI sin (χ^2 -test; $p=0,293$), табела 41.

Табела 41. УЗ налаз каротидних артерија код АИМУ лево

Посматране карактеристике n (%)/(X \pm SD (Med; min-max))	ИСХОД		значајност	
	добар	лош		
IMK dex (mm)	0,85 \pm 0,16 (0,8; 0,6-1,2)	0,83 \pm 0,25 (0,8; 0,6-1,4)	^b p=0,681	
IMK dex > 0,9mm	да не	6 (31,6%) 13 (68,4%)	12 (36,4%) 21 (63,6%)	^a p=0,727
IMK sin (mm)	0,98 \pm 0,22 (1,00; 0,74-1,7)	0,90 \pm 0,17 (0,9; 0,6-1,4)	^b p=0,577	
IMK sin > 0,9mm	да не	8 (42,1%) 11 (57,9%)	15 (45,5%) 18 (54,5%)	^a p=0,815
ACI dex	Без стенозе	7 (36,8%)	11 (33,3%)	^a p=0,720
	Стеноза < 50%	10 (52,6%)	17 (51,5%)	
	> 50 < 70%	0 (0,0%)	2 (6,1%)	
	> 70 < 99%	2 (10,5%)	2 (6,1%)	
	Оклузија, стеноза 100%	0 (0,0%)	1 (3,0%)	
ACI sin	Без стенозе	7 (36,8%)	12 (37,5%)	^a p=0,293
	Стеноза < 50%	11 (57,9%)	11 (34,4%)	
	> 50 < 70%	1 (5,3%)	3 (9,4%)	
	> 70 < 99%	0 (0,0%)	2 (6,3%)	
	Оклузија, стеноза 100%	0 (0,0%)	4 (12,5%)	

*Статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bt-test

6.8.2. Ултразвучни налаз каротидних артерија код пацијената са АИМУ десно и исход болести

У групи оболелих са АИМУ десно и различитим исходом болести нису уочене статистички значајне разлике ни у једном од посматраних параметара УЗ налаза: IMK dex (Mann Whitney test; p=0,342), учесталости испитаника са IMK dex < 0,9mm (χ^2 -test; p=0,138), IMK sin (t-test; p=0,978), заступљености испитаника са IMK sin < 0,9mm (χ^2 -test; p=1,000), степену стенозе ACI dex (χ^2 -test; p=0,287), ACI sin (χ^2 -test; p=0,469), табела 42.

Табела 42. УЗ налаз каротидних артерија код АИМУ десно

Посматране карактеристике n (%)/(X±SD (Med; min-max))	исход		значајност	
	добар	лош		
IMK dex (mm)	0,78±0,11 (0,8; 0,6-1,1)	0,75±0,17 (0,8; 0,4-1,2)	^c p=0,342	
IMK dex > 0,9mm	1 (1,1%)	8 (23,5%)	^a p=0,138	
не	15 (93,8%)	26 (76,5%)		
IMK sin (mm)	0,88±0,29 (0,8; 0,5-1,5)	0,88±0,22 (0,9; 0,4-1,3)	^b p=0,978	
IMK sin > 0,9mm	8 (50,0%)	17 (50,0%)	^a p=1,000	
не	8 (50,0%)	17 (50,0%)		
ACI dex	Без стенозе	7 (43,8%)	16 (47,1%)	^a p=0,287
	Стеноза < 50%	7 (43,8%)	12 (35,3%)	
	> 50 < 70%	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
	> 70 < 99%	1 (6,3%)	1 (2,9%)	
	Оклузија, стеноза 100%	0 (0,0%)	5 (14,7%)	
ACI sin	Без стенозе	7 (43,8%)	12 (35,3%)	^a p=0,469
	Стеноза < 50%	7 (43,8%)	20 (58,8%)	
	> 50 < 70%	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
	> 70 < 99%	0 (0,0%)	1 (2,9%)	
	Оклузија, стеноза 100%	1 (6,3%)	1 (2,9%)	

*Статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bt-test

6.8.3. Истострана каротидна стеноза и исход АИМУ

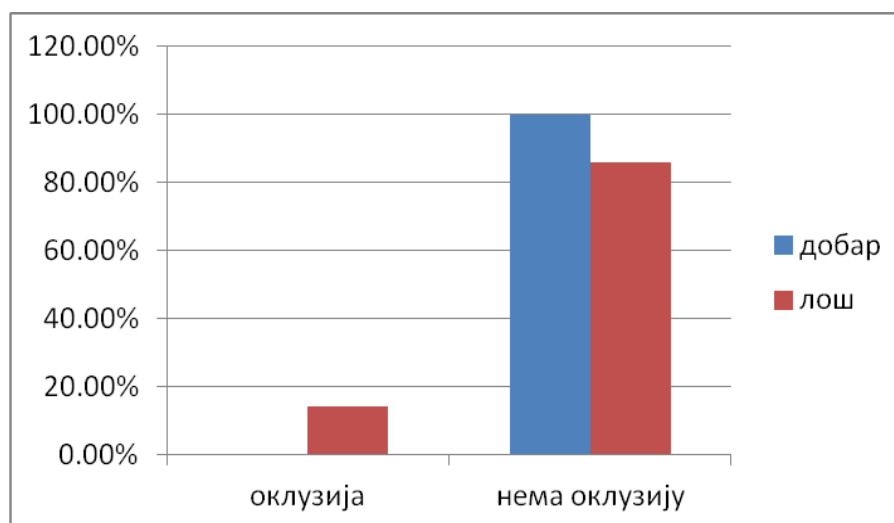
У групи испитаника са хемисферним инфарктом (N=102) посматрали смо хемодинамски значајну стенозу истостране каротидне артерије у односу на исход. Нису уочене статистички значајне разлике у односу на добар и лош исход АИМУ (χ²-test; p=0,105). У групи оболелих са оклузијом истостране каротидне артерије добијена је статистички значајна разлика између учесталости испитаника са добрим и лошим исходом и оклузијом каротиде. Сви пацијенти са оклузијом истостране каротидне артерије имали су лош исход (χ²-test; p=0,015), табела 43.

Табела 43. Оклузија истостране каротидне артерије и исход болести

Посматране карактеристике N(%)	Исход		Значајност
	Добар	Лош	
Оклузија-100%	0 (0,0%)	9 (14,1%)	^a p=0,015*
Нема оклузију	38 (100%)	55 (85,9%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Графикон 34. Исход код оклузије каротидне артерије на страни инфаркта мозга



6.8.5. Логистичка регресиона анализа у односу на морталитет

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори доброг, односно лошег исхода код испитаника са АИМУ. Овом врстом анализе издвајани су предиктори разлике између наведених група испитаника, у присутним факторима ризика, клиничкој слици, радиолошком налазу и ултразвучном налазу на венама и артеријама врата. Циљ ове анализе је био да се дефинишу параметри разлика између испитаника са различитим исходом болести, односно да се дефинишу фактори који би лекару могли да укажу на исход пацијента, како на самом пријему, тако и током лечења. На овај начин одређујемо факторе чије присуство код оболелог га сврстава у високо ризичну групу за јављање лошег исхода..

Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна регресиона анализа, којом се испитује могућа разлика између испитаника са различитом етиологијом болести и исходима болести, у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора који се показао као значајан у претходном моделу. Статистички значајан утицај фактора добијеног униваријантном анализом објашњава утицај тог фактора на појаву посматраних исхода, али у присуству осталих фактора. Мултиваријантном регресионом анализом се издвајају фактори који су били са независним утицајем на појаву посматраних исхода. Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом се израчунава релативни ризик који има највећи значај као „мера повезаности могућег узрока и очекиване последице“ (exp (B)) и он нам показује колико пута су испитаници са посматраним факторима ризика под већом вероватноћом за развојем једног од исхода.

Униваријантном регресионом анализом као статистички значајни издвојили су се: године, пушење, NIHSS на пријему, тежина АИМУ, ARWM, хипоплазија VJl dex, табела 44.

Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктор исхода болести код пацијената са АИМУ издвојио се само NIHSS на пријему, односно исход болести код АИМУ је у директној зависности од тежине АИМУ на пријему, табела 45.

Остали фактори који су ушли у мултиваријантни модел такође су од значајног утицаја на исход болести, што би значило да њихово присуство може да нам укаже на даљи ток болести, али на њих могу утицати и још неки присутни фактори код пацијента. Добијени радиолошки и УЗ налази издвојени у овом моделу се могу сматрати добрим показатељем у даљој процени тока болести.

Табела 44.

Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Добар vs лош исход	
	ExpB (95%CI ExpB)	Значајност
Старост	1,057 (1,004; 1,113)	p = 0,036*
Пол	0,608 (0,271; 1,363)	p = 0,227
Неуролошки испад	0,827 (0,417; 1,637)	p = 0,585
Хипертензија	1,211 (0,366; 4,005)	p = 0,754
Diabetes mellitus	1,450 (0,567; 3,708)	p = 0,438
Хиперхолестеролемија	0,629 (0,271; 2,200)	p = 0,629
Атријална фибрилација	1,800 (0,755; 4,292)	p = 0,185
Исхемијска болест срца	0,688 (0,292; 1,619)	p = 0,392
Кардиомиопатија	0,998 (0,394; 2,526)	p = 0,996
ХОБП	0,164 (0,016; 1,638)	p = 0,124
Пушење	0,349 (0,129; 0,942)	p = 0,038*
Алкохолизам	0,484 (0,144; 1,625)	p = 0,240
NIHSSI	1,299 (1,143; 1,476)	p = 0,000*
Тежина АИМУ	4,317 (1,895; 9,832)	p = 0,000*
IMT dex (mm)	0,468 (0,057; 3,847)	p = 0,480
IMT dex>0,9mm	1,554 (0,610; 3,957)	p = 0,356
IMT sin (mm)	0,400 (0,061; 2,608)	p = 0,338
IMT sin>0,9mm	0,850 (0,383; 1,889)	p = 0,690
ACI dex	1,219 (0,818; 1,817)	p = 0,330
ACI sin	1,317 (0,847; 2,048)	p = 0,221
AV dex	1,183 (0,676; 2,068)	p = 0,556
AV sin	1,003 (0,644; 1,562)	p = 0,990
Оклузија ACI на страни инфаркта	1,000 (0,000; 2,987)	p = 0,999
TOAST	0,814 (0,606; 1,093)	p = 0,171
ARWM	1,757 (1,083; 2,49)	p = 0,022*
VJldex D – дијаметар	1,113 (0,984; 1,259)	p = 0,087
VJldex <5mm	0,263 (0,092; 0,752)	p = 0,013*
Vjdex – minimalni дијаметар (mm)	1,087 (0,962; 1,228)	p = 0,182
IC VJldex	1,000 (0,980; 1,019)	p = 0,972
VJlsinD – dijametar	0,980 (0,870; 1,104)	p = 0,740
Vena jugularis sin <5mm	1,375 (0,512; 3,691)	p = 0,528
Vjsin – минимални дијаметар(mm)	1,002 (0,896; 1,120)	p = 0,976
IC VJlsin	0,996 (0,981; 1,011)	p = 0,583
ICprosek	0,993 (0,974; 1,012)	p = 0,465
AIMU	0,793 (0,401; 1,569)	p = 0,506
IC 30%	0,534 (0,238; 1,195)	p = 0,127
IC 40%	1,634 (0,700; 3,815)	p = 0,256
IC 50%	0,468 (0,160; 1,370)	p = 0,166
IC prosek 30%	0,850 (0,383; 1,889)	p = 0,690
IC prosek 40%	0,629 (0,274; 1,444)	p = 0,274
IC prosek 50%	0,450 (0,168; 1,208)	p = 0,113

*статистички значајно

Табела 45.

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести код оболелих са АИМУ

Посматрани фактори	Без појаве других обољења vs појава других обољења	
	ЕхрВ (95%СI ЕхрВ)	Значајност
Старост	1,016 (0,952; 1,085)	p = 0,629
Пушење	0,855 (0,234; 3,126)	p = 0,813
NIHSS на пријему	1,347 (1,131; 1,605)	p = 0,001*
Тежина АИМУ	1,005 (0,325; 3,107)	p = 0,993
ARWM	0,750 (0,122; 4,617)	p = 0,756
Хипоплазија VJl dex	0,368 (0,089; 1,521)	p = 0,167

*статистички значајно

7. Дискусија

Акутни мождани удар је други узрок смрти у Србији, а први узрок инвалидитета.² За разлику од нас у западном свету је последњих година забележан пад броја оболелих и морталитета од АИМУ. Стопа смртности у САД је пала скоро за 50% у свим узрасним групама код исхемијског АИМУ, у односу на 1995. годину. То је резултат бољег третмана болести, као и лечења болести које су фактори ризика.¹¹⁵ И поред свега предвиђа се да ће 2020. године мождани удар бити водећи узрок смрти и инвалидности у свету после малигних болести.¹¹⁶ То говори да утицај на факторе ризика није довољан да смањи тежак исход, већ се треба окренути трагању за новим терапијским стратегијама ради побољшања исхода.

У акутној фази инфаркта мозга најважнији предиктори даљег опоравка су старост пацијента и тежина неуролошког дефицита, што је потврђено нашим истраживањем. Две трећине свих можданих удара јавља се код старијих од 65 година.¹¹⁷ Просечна старост у нашем истраживању је износила 72 године. Особе женског пола у нашем истраживању су биле незнатно старије, просечно 73,6 година, док су мушкарци просечно имали 72,2 године. Подаци из литературе су различити и зависе и од расне припадности и порекла. Наши највише одговарају онима из Западне Европе, где је однос мушки/женски пол 71.8/76.0 година.¹¹⁸ Неке студије су показале да су у време настанка АИМУ жене просечно старије 4 године.¹¹⁹ У нашем истраживању није било неке веће разлике у старости међу половима, што се може објаснити досадашњим истраживањима, где је та разлика већа код млађег узраста и у средњој животној доби и померена је према женском полу. Са друге стране, код старијих особа инциденца се помера према оној која се јавља код мушког пола и код старих скоро да нема разлике у инциденци између полова.¹²⁰ У односу на исход болести и пол, у нашем истраживању није било статистичке значајности, уз тренд да пацијенти мушког пола имају бољи исход у односу на женски 59,5/40,5%. Међутим, у групи са лошим исходом није било процентуално значајније разлике, што је одговарало резултатима из других истраживања.¹²¹ Неки радови налазе да жене имају тежу клиничку слику на почетку болести у виду NIHSS скорa, као и на отпусту већи mPC. Међутим, постоји

и разлика у етиологији АИМУ у односу на пол, забележено је да жене чешће имају атријалну фибрилацију. Према истраживању Касо женски пол није независан предиктор лошег исхода, што је одговарало и нашим резултатима.¹²²

Посматрањем фактора ризика за АИМУ, око 77% пацијената са АМУ има повишене вредности крвног притиска.¹¹⁶ Подаци из литературе из западних земаља говоре о тренду пада инциденце АИМУ, на рачун добре контроле фактора ризика, пре свега лечењем хипертензије. У нашој групи 87,9% пацијената је имало хипертензију, што одговара резултатима из EPITHET студије, која је обухватила пацијенте сличних клиничких карактеристика према NIHSS-у.¹²³ Дијабетес је значајан фактор ризика, нарочито ако је удружен са хипертензијом и повишеним мастима у крви. У свету постоји пораст броја пацијената са АМУ и дијабетесом и удружено се јавља код 27% болесника са АИМУ. Подаци су исти и у нашој групи, где је 26% пацијената имало дијабетес.¹²⁴ Атријална фибрилација је независан фактор ризика за настанак АИМУ и била је присутна код 35,5% пацијената у нашем истраживању. Она повећава ризик пет пута у свим узрастима. Ризик од АИМУ услед атријалне фибрилације расте са годинама, јер и број оболелих од исте такође расте и износи 1,5% код особа између 50-59 године, док је 23,5% код старих (између 80 и 89 година).¹²⁵ Болести срчаног мишића утичу на пораст инциденце. Хипертрофична кардиомиопатија је чест разлог атријалне фибрилације, али се она не налази код трећине пацијената. Код увећања леве коморе (≥ 48 mm) код старијих, хипертрофична кардиомиопатија је могућ независан фактор ризика за емболијски АИМУ.¹²⁶ Кардиомиопатија је била присутна код 24,3% наших пацијената. Повишене масти (холестерол и триглицериди) су фактори ризика за исхемијску болест и биле су присутне код 16,8% наших пацијената. Више студија је показало да повишене вредности HDL холестерола штите од исхемијског МУ, док повишене вредности триглицерида повећавају ризик од АИМУ.¹¹⁶ Пушење представља независан фактор ризика за цереброваскуларне болести, нарочито ако постоји и удруженост и других фактора ризика, као што су повишене масти у крви и дијабетес.¹²⁷ Преваленца пушења код особа старијих од 65 година је 9,5% код мушког пола и 7,3% код женског пола. У овој старосној групи, особе мушког пола су чешће бивши пушачи.¹²⁸ У нашој групи

је проценат пушача био већи и износио је 18,7%, што је вероватно последица навика и стила живота наше популације.

Између испитаника са АИМУ и различитим исходом болести у нашем истраживању није виђена статистички значајна разлика у коморбидитету: хипертензији, шећерној болести, хиперлипидемији, атријалној фибрилацији, кардиомиопатији, хроничној опструктивној болести плућа, као и алкохолизму.

Статистички значајна разлика у нашем истраживању у односу на факторе ризика била је присутна између пацијената са различитим исходом болести код пушача и непушача. Пушачи су статистички значајније ($p=0,033$) били више заступљени у групи са добрим исходом. Ова појава је забележена у литератури и названа је „пушачки парадокс“. Први пут је објашњена у радовима који су пратили исход пацијената након тромболизе, где је виђено да у првих 90 дана након акутне фазе пушачи имају бољи исход АИМУ од непушача. Ово се може према истраживањима објаснити присуством веће количине фибриногена у крви пушача. Пушење потенцира хроничну инфламацију, тако да тромб садржи већу количну фибина и боље се разграђује тромболитиком.¹²⁹ Како наши пацијенти нису обухватили оне који су примили тромболитик, друго објашњење за ову појаву је да хронично излагање никотину доводи до неоангиогенезе у мозгу и развоја колатералне циркулације због хроничног излагања мозга хипоксији током пушења. Ова колатерална циркулација је највероватније разлог бољег преживљавања ткива у условима хипоксије и разлог репрфузије и бољег исхода код пушача.¹³⁰ Не сме се заборавити на негативан значај пушења у настајању АМУ, јер оно повећава ризик за настајање АМУ за 50% у свим старосним групама и код оба пола, те наши резултати говоре о већем ризику наше популације од настанка АИМУ.**Error! Bookmark not defined.**

Најчешћи узрок АИМУ у нашем истраживању је била кардиоемболизација (40,1%). Према литератури око четвртине можданих удара је изазвана кардиоемболизацијом. Међутим, подаци из литературе о уделу кардиоемболизације су различити и крећу се од 15%-30%.^{131,132} Учесталост кардиоемболијског АИМУ повећава се са годинама, јер је чешће оболевање пацијената од поремећаја срчаног ритма, пре свега атријалне фибрилације, изложеност високом крвном притиску је дужа, што има даље реперкусије на

срчани мишић и залиске, исхемијска болест срца је више заступљена код старијих. Процент кардиоемболијских АИМУ може бити већи, јер у групи са АИМУ неодређене етиологије постоје вероватно и пацијенти са „silent“, атријалном фибрилацијом или недоказаном парадоксалном емболизацијом. „Silent“ атријална фибрилација је кривац за чак 30% криптогених АИМУ.¹³³ Према Barcelona Stroke регистру, проценат кардиоемболијског АИМУ је мањи него код нас у истим узрасним групама, износио је 30-36% код старијих од 85 година.¹³⁴ Разлог већег процента кардиоемболијских може бити услед: географских, односно демографских специфичности, али и великог процента пацијената са неадекватно леченом хипертензијом и последицама које она има на срце, као и чињенице да у наше истраживање нису ушли пацијенти са „minor stroke“. Кардиоемболијски АИМУ имају тежу клиничку слику и лошију прогнозу у односу на остале узроке.^{49,135} Ови подаци из литературе одговарају нашим, лош исход се најчешће јављао код кардиоемболијског АИМУ (41,7%). На другом месту узрока нашла се атеросклеротска болест великих крвних судова. Она је узрок око 30% АИМУ (у нашем истраживању 32,7%).¹⁷ Атеросклероза је била други узрок лошег исхода код наших пацијената. Мождани удар непознате етиологије или криптогени се налазио на трећем месту узрока са 15,1%, што је мање од других регистара АИМУ, где је проценат криптогених 20-40%.^{136,17} Ово указује на значај постојања болница за лечење АИМУ. У нашој Болници се мултидисциплинарним приступом специјалиста оријентисаних према дијагностици и лечењу АИМУ спроводи како боље извођење дијагностике, тако и откривање узрока болести, те је то разлог мањег броја криптогених АИМУ. Криптогени је у нашем истраживању био трећи узрок лошег исхода. Оклузија пенетрантних артерија или лакунарни АИМУ био је присутан код 10% пацијената. Он је мањи у односу на друга истраживања. Разлог томе је да у истраживање нису укључени пацијенти са малим NIHSS скором, који је најчешће присутан код лакунарних инфаркта. Процент удела лакунарних инфаркта у АИМУ у другим студијама је између 18% и 28%.^{134,137,50} above АИМУ ређег узрока у нашем истраживању је регистрован код једног пацијента (0,9%) и он је имао дисекцију каротидне артерије. Према Каплану, ретки узроци се процентуално јављају код 3,5% АИМУ.¹⁷ У групи са добрим исходом у односу на етиологију иста је била заступљеност пацијената са кардиоемболијским и

атеросклеротским АИМУ (29,7%). Лакунарни инфаркти су значајније били заступљени у групи са добрим исходом у односу на групу са лошим исходом (21,6/4,3%). Резултати исхода АИМУ у односу на етиологију у нашем истраживању одговарају резултатима из литературе.^{138,139} Клиничка слика је најчешће одговарала хемисферним симптомима, само је код 5 (4,7%) одговарала слици можданог стабла, која је радиолошки потврђена. Степен неуролошког дефицита је независан предиктор краткорочне и дугорочне прогнозе након хемисферних АИМУ. У нашем истраживању мултиваријантном анализом издвојила се тежина АИМУ на пријему, односно исход болести је био у директној зависности од NIHSS-а на пријему, што је у складу и са другим истраживањем.^{105 106 140} Посматрање тежине АИМУ можданог стабла одређивањем NIHSS скорa није довољно валидан метод за ову локализацију инфаркта, те су ови пацијенти изузети из истраживања. Пацијент са лезијом можданог стабла може имати NIHSS=0, а да има доказан инфаркт у можданом стаблу.¹⁴¹ Међутим, неке студије су показале да је почетни NIHSS у смислу предикције исхода валиднији што је касније тестиран у односу на почетак болести, због варирања неуролошког дефицита на самом почетку болести.¹⁴² NIHSS у нашем истраживању је тестиран на пријему и они са хиперакутним АИМУ нису ушли у истраживање, што је омогућило бољу предиктивну вредност скорa. Просечна вредност NIHSS скорa пацијената у нашем истраживању на пријему износила је $10,20 \pm 4,35$, што је одговарало умерено тешком АИМУ. Ове вредности NIHSS-а су коришћене и у другим истраживањима АИМУ.¹⁴³ Пацијенти са умерено тешким АИМУ у нашој групи су били најзаступљенији са 62,6%, затим они са благим АИМУ 32,7%, док је тежак АИМУ имао мали број болесника – 5 (4,7%). Сви пацијенти са тешким АИМУ (NIHSS \geq 18) имали су лош исход, док је највећи проценат пацијената са лошим исходом, њих 70%, био у групи са умерено тешким АИМУ (NIHSS >8<17), 22% пацијената је имало лош исход са благим АИМУ.

Исход АИМУ зависи и од степена захваћености ткива мозга и локализације. Студија у којој је било укључено 1800 пацијената са АИМУ, код које је процена захваћености ткива мозга рађена помоћу MSCT или МР мозга у првих 72 сата од настанка исхемије, показала је да је степен захваћености можданог ткива независан предиктор исхода заједно са старошћу пацијента и NIHSS скором у прва

три месеца.¹⁴⁴ У овој, као и у већини студија су анализирани супратенторијални инфаркти мозга који су анализирани и у нашем истраживању. Радиолошки налаз уз коришћење Oxford скале је користан за диференцијацију дистрибуције и величине лезије. Ови резултати се слажу и са оним добијеним у нашем истраживању. Највећи проценат испитаника у нашој групи имао је парцијални територијални инфаркт PACI (45,8%), TACI (24,3%), POCI (12,1%), а са лакунарним инфарктом-LACI било их је 17,8%. Пацијенти са територијалним инфарктом имају лошији исход у односу на лакунарни, 91,2% наших пацијената са лошим исходом је имало територијални инфаркт, док је у групи са лошим исходом 8,8% имало лакунарни инфаркт. Ови подаци одговарају онима из литературе, по којима је код оклузије проксималног сегмента MCA 78% случајева имало лош исход.¹⁴⁵

На снимцима мозга, осим акутних исхемијских лезија у мозгу виде се и хроничне. Оне су последица болести малих крвних судова, где код појединачне оклузије настају лакуне, или, код дифузних промена – леукоарајоза. У општој популацији преваленца промена беле масе се креће од 21% код одраслих млађих од 75 година, до 65% код старијих, што одговара нашим подацима из истраживања.¹⁴⁶ На основу ARWM скале, највећи проценат испитаника у нашем истраживању имао је лаку LA (41%), док је LA умереног степена имало 17,8%, а тешког 9,3%. Трећина пацијената није имала LA. У групи са лошим исходом статистички значајније су били заступљени пацијенти са неким од степена LA, тако да наши резултати одговарају и другим истраживањима.¹⁴⁷ Пацијенти са добрим исходом били су најчешће без LA. Леукоарајоза се оптужује за лошији исход АИМУ преко оштећења регионалног колатералног крвотока око инфаркта мозга, услед болести малих крвних судова, те њено присуство доводи до ширења инфарктне зоне.¹⁴⁷ Chung је показао да особе са LA имају чешће рефлукс на југуларној вени. Рефлукс доводи да дуготрајног интермитентног повећања церебралног венског притиска, што може довести до дегенерације венула, смањеног одвођења крви из ткива мозга, уз смањење церебралног протока, ендотелну дисфункцију и вазогени едем у белој маси мозга. Све ове сметње су последица венске конгестије.^{55,56} У нашем истраживању нисмо утврдили разлику у венским параметрима код различитог степена LA. Подела пацијената на више група према ARWMC смањивала је

узорак, а са друге био је присутан и АИМУ који је могао утицати на венски проток, или значајности нема. Све ово захтева даља истраживања.

Према до сада изнетом исход АИМУ зависи од више фактора: тежине можданог удара, старости, механизма настанка АИМУ, коморбидитета, примењене терапије и компликација АИМУ. Акутно преживљавање ткива у исхемији зависи од промена на месту опструкције, колатералне циркулације, серолошких фактора, резистенције микроваскуларног корита, као и стања системске циркулације.⁵¹ Познато је да реканализација не значи реперфузију у ткиву мозга након инфаркта, а реперфузија је директно везана са добрим клиничким исходом. Она спречава ширење инфарктне лезије. Радиолошка студија са коришћењем КТ перфузије показала је повољан утицај реперфузије на исход територијалног инфаркта. То се може остварити ангажовањем колатералног протока непосредно око инфаркта, као и утицајем интерстицијалног притиска на перфузију. Пацијенти са реперфузијом и оклузијом крвног суда имају мању површину инфаркта од оних са реканализацијом без реперфузије. Истраживање Eilaghi показало је да перфузија, заједно са тежином АИМУ и годинама, представља независан предиктор исхода, без обзира на то да ли је дошло или не до реканализације суда.¹⁴⁸ Да ли ће доћи до реперфузије зависи и од стања системске циркулације. У акутној фази АИМУ системски параметри остварују свој утицај на пенумбру утицајем на CPP који је кључни у преживљавању. Осим средњег артеријског притиска, на одржавање CPP утиче и CVP, који своје дејство остварује преко кортикалног венског притиска. CVP најчешће одговара притиску у унутрашњој југуларној вени, изузев у случајевима када постоји опструкција VJI на нивоу валвуле, југуларни рефлукс, опструкција горње шупље вене или урођено уска VJI. У тим случајевима постоји додатно повећање церебралног венског притиска и венске конгестије, што има додатни утицај на мождану циркулацију.²⁰ Централни венски притисак је повећан услед повишеног интраваскуларног волумена, који се јавља услед слабости срца, код поремећене бубрежне функције, прекомерног уношења течности током лечења, компресије горње шупље вене медијастиналним масама, опструктивне болести плућа и коришћењем симпатикомиметика.

Идеја водилца у нашем истраживању је била да УЗ посматрањем параметара унутрашње југуларне вене покажемо утицај венске конгестије на исход АИМУ, без

обзира на узрок који доводи до конгестије. У литератури постоје радови којима је показан утицај повишеног CVP на лош исход болести код тешких пацијената у интензивним негама. Истраживања су рађена код пацијената са сепсом, срчаним попуштањем, бубрежном инсуфицијенцијом, као и код субарахноидалне хеморагије. Повишен CVP доводи до редукције микроциркулације органа, погоршања функције и лошег исхода.^{149,150} Код субарахноидалне хеморагије забележен је пораст брзине протока у трансверзалном синусу, уз повећање притиска у кортикалним венама, што је разлог пораста интракранијалног притиска и развоја едема мозга и лошег исхода.¹⁵¹ Као корелат утицаја венске конгестије пошли смо од истраживања патомеханизма утицаја церебралне венске тромбозе (CVT) на паренхим мозга, јер у литератури нема радова о утицају венске конгестије на АИМУ. Код CVT услед стазе крви у венском систему долази до развоја едема мозга, цитотоксичног који је последица пада перфузије, и вазогеног који је последица дисрупције крвно-мождане баријере, у даљем току до развоја инфаркта.^{152,153} Посматрањем механизма оштећења ткива мозга код CVT, затим сличности можданог ткива са бубрегом, претпоставили смо да венска конгестија остварује дејство утицајем на микроциркулацију, волумен проток, перфузију и појаву едема, те тако доводи до погоршања клиничке слике и ширења инфаркта мозга.^{147,148,149,150,150,151} Већина наведених истраживања за испитивање конгестије користила је инвазивно мерење CVP, које носи ризике у смислу тромбозе на месту инсерције централног венског катетера, као и ризик од инфекције. Да би се избегао овај ризик, ултразвучним прегледом VCI и VJI се на много лакши начин може извести процена CVP, одређивањем дијаметра вене и индекса колапсибилности, као и њихово праћење у времену. У ехокардиографији постоје званичне препоруке за процену CVP и волумен статуса посматрањем дијаметра VCI и израчунавањем IC.⁹⁶ Инвазивним мерењем утврђено је да се нормалне вредности CVP крећу између 6-9mmHg. Повишеним се сматра вредност CVP>10mmHg, док се за ниске вредности узима CVP<6mmHg.³¹ Студија која је поредила УЗ методе прегледа VJI и VCI са инвазивним одређивањем централног венског притиска показала је да је максимални дијаметар југуларне VJI добар за процену ниског CVP, и тада је дијаметар вене мањи од 1cm, док је индекс колапсибилности VCI (<30-50%)

сензитивнији за повишен CVP.^{31,98} Међутим, у случајевима када VCI није доступна мерењу, а то се јавља у 10-15% случајева, препоручују се мерења VJI.¹⁵⁴

Како је ово прво истраживање утицаја венског протока на исход АИМУ, ултразвучним прегледом смо сагледали морфолошке и хемодинамске карактеристике обе унутрашње југуларне вене, полазећи од тога да обе вене нису истих дијаметара, тако да ни волумен проток у њима није исти, као ни количина крви коју односе из мозга.

Према досадашњим истраживањима десна VJI је доминантна, тј. она је шира, има компетентну валвулу и главни је изводни пут крви из мозга.²⁰ above²¹ above Код здравих особа доминантна је код 80%, док је код пацијената у интензивним негема проценат исти као код наших пацијената и износи 60%.^{155,156} Пацијенти у наведеним истраживањима имали су венску конгестију услед најчешће повећаног интраваскуларног волумена, и ови подаци одговарају нашим. Дијаметар вене је код мушког пола незнатно шири, и десна је била доминантна код мушког пола у скоро 70% испитаника, што одговара подацима из рада објављеног 2016, где је такође коришћен УЗ за одређивање дијаметра VJI.¹⁵⁷ Уопштено гледано у целој групи у нашем истраживању, дијаметар десне вене је био просечно шири од леве за 1mm, а просечна вредност дијаметра десне VJI је била $8,76 \pm 3,46$ (медијана 8,5; 2,1-19,4). Према студији Тартиерове разлика између десне и леве вене је била већа, а разлог томе је што је студија рађена са амбулантним, лакшим пацијентима помоћу КТ ангиографије (КТА), у положају супинације.²⁵ Код КТА реална процена дијаметра је отежана, јер је дијаметар вене респираторно зависан, и тешко је одредити у којој је фази направљен снимак, те је и то можда разлог разлике, а са друге стране дијаметар вене зависи од положаја и највећи је у супинацији.²³ Према литератури има мало ултразвучних студија које су се бавиле дијаметром југуларне вене код здравих, различите старости. Подаци из једне мање студије говоре да је дијаметар VJI код здравих мањи, и у нашим условима истраживања под углом од 30°, максимални дијаметар износио је D/L $2,9 \pm 2,6 / 3,2 \pm 2,4$ mm, али испитаници су просечно били много млађи ($37 \pm 11,5$ година).²³ Са годинама долази до повећања дијаметра вена, што је показало и статистичку значајност код наших испитаника, и то код десне VJI ($p=0.001$), док код леве није уочена та разлика. Могућ разлог је оптерећеност десне, која је главни изводни пут

крви из мозга, а са годинама се јавља и склоност ка дегенерацији зида и проширењу лумена вене.^{29,30} Са друге стране, валвула на десној југуларној вени је у нормалним условима компетентна у 99% особа, за разлику од леве која је компетентна у 44%.²¹ Повећањем дијаметра смањује се и компетентност валвуле, а због појаве рефлукса долази до венске конгестије и додатног истезања зида вене, те ширења дијаметра. Валвула на левој вени је компетентна код мањег броја особа, стога рефлукс постоји и у нормалним условима, те је највероватније она већ измењеног дијаметра и додатно оптерећење има мањи утицај на дијаметар. Услед некомпетентне валвуле долази до враћања крви из десног срца у VJI и пораста притиска у вени, док притисак у десној преткомори може бити нормалан.⁹⁴ Ово је разлог да се утицај венске конгестије на мозак испитује посматрањем пре свега параметара VJI. Дијаметар десне VJI у нашем истраживању у групи >51<64 године износио је $6,1 \pm 2,27 \text{ mm}$, а највећи пораст је забележен у следећој групи >65<79, где је дијаметар износио $8,8 \pm 3,5 \text{ mm}$, код старијих преко 80 година се дијаметар скоро не мења. Могуће је да се максимални дијаметар VJI постиже са 80 година и да је то максимално истезање зида колико дозвољава еластичитет, те је даље ширење лумена скоро минимално. УЗ студија код болесника са уремијом, где постоји оптерећеност волуменом течности, показала је да дијаметар VJI варира од 9,1-10,2mm, а за малу VJI се узимала вредност дијаметра <5mm. Хипопластична VJI се према овој студији јавља негде до 13,5% десно и 10,6% лево.²⁶ У нашем истраживању хипоплазија се чешће јављала лево, код 22,4% и 16,8% десно. Ова разлика у учесталости може се објаснити и претходним подацима о већем дијаметру и доминантности десне југуларне вене код наших испитаника, те је и % хипоплазије мањи десно. У нашем истраживању није постојала разлика у односу присуства хипоплазије и пола.

Дијаметар VJI се повећава са порастом CVP. Поређење више УЗ метода са инвазивним одређивањем CVP пласирањем катетера у VJI показало је велику сензитивност УЗ у одређивању ниског CVP преко мерења максималног дијаметра VJI. Дијаметар VJI $\leq 1 \text{ cm}$ указује на CVP <6mmHg, ово су биле максималне вредности дијаметра, јер је преглед обављен у супинацији.³¹ Боља корелација је нађена између инвазивног мерења CVP и ултразвучног мерења дијаметра VJI код тешких пацијената који нису на механичкој вентилацији, код којих су просечне

вредности дијаметра код CVP мањег од 7,38 mmHg биле < 7 mm, док је повишен одговарао просечном дијаметру >12,5mm. Нарочито је добра корелација добијена код мерења у супинацији и на крају експиријума. У овој студији се водило рачуна о углу под којим је вршено мерење.¹⁵⁸ У нашој групи испитаника са АИМУ у десној хемисфери, статистички значајна разлика уочена је у дијаметру десне VJI, између испитаника са смртним исходом и различитим степеном инвалидитета. Униваријантном анализом у нашем истраживању утврђено је да највећи дијаметар VJI dex имају болесници са смртним исходом АИМУ у десној хемисфери мозга. Дијаметар је мањи код оних са лошим, а најмањи у групи са добрим исходом. У мултиваријантном моделу се дијаметар није издвојио, што захтева даља истраживања са повећањем броја пацијената и униформисањем група. Пораст дијаметра леве VJI је такође забележен између испитаника са смртним и осталим исходима, али без статистичке значајности. Можемо рећи да је већи дијаметар вене био присутан код пацијената са лошим исходом, пре свега смртним, а подаци наших болесника одговарају дијаметрима VJI код болесника са уремијом, где постоји венска конгестија услед повећаног интраваскуларног волумена.²⁶ Код наших пацијената са MPC 6, тј. са леталним исходом, дијаметар десне VJI је био 10,57mm (p=0,026), а леве 9,78mm (p=0,45). Такође је код наших пацијената постојала статистички значајна разлика дијаметра вене у односу на величину инфаркта. Код територијалних инфаркта дијаметар VJI на страни инфаркта је био статистички значајно већи од оних са лакунарним инфарктима мозга. Просечан дијаметар ипсилатералне VJI је био 8,5mm, а код лакунарних 6,5mm. Са друге стране, контралатерална VJI се није разликовала у дијаметрима између инфаркта. Шта је разлог ове асиметрије није јасно. Као могућност се може разматрати постојање рефлукса на валвули код ових боленика, или се ради о централном аутономном механизму који изазива вазодилатацију вене на страни инфаркта.^{159,160} Фактори ризика за обе врсте инфаркта су скоро исти, те је тешко њих оптужити за могућ утицај на дијаметар. Подаци говоре да је већи број хипертензивних међу особама са лакунарним инфарктима према студији из 2016, која је обухватила велики број испитаника.¹⁶¹ Слични подаци добијени су у мета анализи 25 студија, где је осим истих фактора ризика за обе врсте инфаркта, такође већи број хипертензивних био присутан у групи са лакунарним инфарктима,

док су атријална фибрилација и каротидна стеноза биле чешће код nelaкунарних, тј. територијалних АИМУ.¹⁶² И ово може сугерисати да је проблем вероватно локални, а не системски, јер су фактори ризика скоро исти.

До венске конгестије може доћи и услед урођено уске VJI, или хипоплазије, јер волумен проток директно зависи од брзине протока и дијаметра вене.¹⁶³ SVC је последњу деценију покренула многа истраживања у мултиплој склерози, где је конгестија оптуживана за утицај на хроничну инфламацију. Церебрална венска инсуфицијенција према тим истраживањима изазвана је мултиплим сужењима лумена VJI, југуларним рефлуксом или хипоплазијом VJI.^{27,160} У нашем истраживању присуство хипоплазије само на страни територијалног инфаркта у предњој циркулацији је било повезано са лошим исходом АИМУ. Не постоје УЗ студије које су се бавиле овим проблемом, али постоји једна са мањим узорком, где је ангиографским прегледом доказано да пацијенти са хипоплазијом на страни TACI (оклузија ACM) имају лош исход услед развоја фаталног едема.²⁸ Са друге стране, сви пацијенти у нашој групи са билатералном хипоплазијом VJI су имали добар исход, што се може објаснити прилагођавањем венске циркулације и прелазом са југуларног на нејугуларни пут, највероватније вертебралне плексусе, чиме се превенира поремећај одвођења крви и SVC.¹⁶⁴ У мултиваријантној анализи ове групе као предиктор исхода издвојила се величина инфаркта, пацијенти са TACI били су под вишеструким ризиком за појавом лошег исхода, такође тежина АИМУ одређивана је NIHSS-ом. Да би се утицај хипоплазије потврдио или одбацио потребан је већи број испитаника са унилатералном и билатералном хипоплазијом ради постизања статистичке значајности.

Други венски параметар који смо посматрали је индекс колапсибилности. Он зависи од дијаметра вене који варира током респираторног циклуса. Вредности ICVJI код пацијената у нашој групи, посматрајући целу групу испитаника, биле су око 30%. Нису прелазиле 35% ни код просечних вредности, као ни код еквивалентног IC. Просечне вредности индекса у нашој групи су биле двоструко ниже у односу на здраве из литературе, али са друге стране група здравих према литератури је била млађа. Индекс колапсибилности код здравих је већи од 60% и ово истраживање је показало јаку негативну корелацију између дијаметра вене и индекса колапсибилности.²³ У нашем истраживању такође је утврђена негативна

корелација између дијаметра и IC али контралатерално, што нам може указати на дефинитиван поремећај венског протока унилатерално на страни инфаркта мозга. Испсијлатерално није нађена корелација између дијаметра и IC, те то захтева даља истраживања у смислу шта је патомеханизам ове разлике.

Према досадашњим истраживањима, пре свега у кардиологији, повишеним вредностима $CVP > 10 \text{ mmHg}$ одговарале су вредности IC доње шупље вене (VCI) мање од 30, 40 и 50%.^{31,97,99} У нашем истраживању 2/3 пацијената је имало ове вредности индекса. Међутим, пацијенти са лошим исходом према mRs имали су најниже вредности IC посматрајући оне са инфарктом у десној и левој хемисфери и он је износио просечно на страни исхемије око 10%, без статистичке значајности. Како и код дијаметра вене на страни инфаркта, тако и код IC, виђена је статистички значајна разлика у овим вредностима. Пацијенти са територијалним инфарктом мозга имали су статистички значајно ниже IC, на страни инфаркта. Код територијалног инфаркта износио је око 30%, док је код лакунарних био око 40%.

Студија која је процењивала сензитивност УЗ прегледа VCI и VJI у процени CVP показала је да је IC VCI више сензитиван у процени повишеног CVP.³¹ Са друге стране, код пацијената код којих није могуће извести УЗ преглед VCI, препоручује се преглед VJI. Код пацијената са спонтаним дисањем постоји јасна корелација између индекса колапсибилности VCI и VJI, док се она смањује код пацијената са повећањем интраторакалног или интраабдоминалног притиска. Дијаметар VCI мањи је код повишеног интраабдоминалног притиска, а са друге стране нема директан утицај на горњу шупљу вену и њену притоку VJI, тако да долази до дискрепанце у индексима између VCI и VJI.¹⁶⁵ То се вероватно дешава и код хипоплазије VJI. Стога је за процену CVC важан притисак у VJI, која је главни изводни пут из мозга, јер она утиче на перфузиони притисак у мозгу, као и на интракранијални притисак. Да бисмо схватили какав може бити ефекат CVC на АИМУ, осврнули смо се на истраживања која су рађена код болесника са АИМУ и удруженим болестима које могу утицати на исход повећаним интраваскуларним волуменом. Венска конгестија може бити последица оштећења бубрега или срчаног попуштања и узрок је лошег исхода, како код кардиоваскуларних, тако и код цереброваскуларних болести.¹⁶⁶ Утврђено је да пацијенти са АИМУ и срчаном слабошћу имају лошији исход болести, морталитет је 2 пута већи. Код њих су

чешћи инфаркти у граничним зонама (watershed), као и LA и лакунарни инфаркти.⁵³ Између крвних судова у бубрезима и мозгу постоје анатомске и хемодинамске сличности. У великој Ротердамској студији утврђено је да пад клиренса креатинина и поремећен албумин/креатинин однос корелише са падом протока у можданим артеријама.¹⁶⁷ Док је друга студија са 403 тромболизирана пацијента показала да исход зависи од бубрежне функције, низак клиренс $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ пре примене тромболитика повезан је са лошијим исходом и већим морталитетом.¹⁶⁸ Бубрежна инсуфицијенција се доводи и у везу са болешћу малих крвних судова, и повезана је са лезијом беле масе, као и са њеним повећањем.¹⁶⁹ Све ово нам говори да је вероватан разлог лошег исхода АИМУ код инсуфицијенције бубрега последица оптерећености васкуларним волуменом, повећаним CVP и CVC, јер вредности дијаметара код болесника са уремијом одговарају оним добијеним у нашем истраживању са лошим и смртним исходом.²⁶ Са друге стране, пад интраваскуларног волумена прати пад CVP и пораст индекса колапсибилности, јер је он обрнуто пропорционалан дијаметру вене. Истраживање код пацијената на хемодијализи показало је да губитак тежине од 2kg током дијализе доводи до повећања индекса колапсибилности за 10%.⁹⁶

Студије које су поредиле IC доње шупље вене са централним венским притиском нашле су инверзну корелацију између ова два параметра.^{170,171} Са друге стране, истраживања која су користила УЗ преглед вена за процену интраваскуларног статуса рађена су код тешких пацијената, веома често је већина пацијената била на механичкој вентилацији, па је код неких добијено да процена IC VJI може да прецени вредности индекса у односу на доњу шупљу вену.⁹⁶ У тој студији се није водило рачуна о углу под којим стоји глава у односу на тело. Са променом угла значајно се мења дијаметар VJI као и IC VJI, те је и то можда разлог дискрепанце. Механичка вентилација утиче на интраторакални притисак, те такође доводи до измене вредности индекса, као и дијаметра вене. Вредности IC VJI код пацијената тешко оболелих на механичкој вентилацији показале су ниске вредности $25,5 \pm 19,9$, а оне одговарају просечним вредностима наших пацијената. Такође, ова студија је показала да је боља корелација између доње шупље вене и југуларне код индекса $< 30\%$, него код оних $> 60\%$ што значи да је исти бољи за процену венске конгестије.^{98, 98}

Код АИМУ церебрална венска конгестија највероватније доводи до повећања интракранијалног притиска, који даље оштећује крвно-мождану баријеру, која је иначе оштећена у АИМУ.¹⁷² Са друге стране, она доводи до пада церебралног перфузионог притиска са даљим погоршањем и лошим исходом код АИМУ. У мозгу, код особа са територијалним АИМУ, дубоке медуларне вене се виде на страни инфаркта и оне су прогностички знак лошег исхода код АИМУ, док се код здравих особа не виде.¹⁷³ Могуће је да је видљивост последица стазе у венском систему интракранијално, што би се могло поредити са нашим налазима, само што је код нас стаза у венском систему екстракранијално на страни инфаркта. Са друге стране, дубоке медуларне вене су дилатирание и код пацијената са леукоарајозом, те се она и доводи у везу са церебралном венском инсуфицијенцијом и конгестијом.¹⁷⁴

Током истраживања бавили смо се и утицајем каротидне болести на исход АИМУ. У нашој групи без стенозе каротидне артерије је било око 40% пацијената. Највећи проценат пацијената је имало стенозу без хемодинамског значаја (<50%), следећи по проценту су били они са оклузијом 5,6%, док је проценат био исти код хемодинамски значајних стеноза (3-5,6%). У односу на Фрамингхамску студију, број пацијената са оклузијом је у нашој студији много већи. У Фрамингхамској студији 1% пацијената је имало оклузију, 2% високостепену стенозу. Разлог лежи у чињеници да наши пацијенти као фактор ризика најчешће имају хипертензију која неадекватно лечена доводи до атеросклерозе и каротидне болести.¹⁷⁵ Није постојала статистички значајна разлика између доброг и лошег исхода код пацијената са хемодинамски значајним стенозама истостране каротидне артерије. Разлог тога је што механизам АИМУ код високостепене стенозе није исти у свим случајевима, зависи од више фактора, а пре свега површине плака, да ли постоје промене које говоре да је плак компликован, или је хипоперфузија узрок АИМУ. Број пацијената са хемодинамски значајним стенозама (>50%) у скрининг студији која је обухватила преко 23760 испитаника, показала је преваленцу од 0,2 % код млађих од 50 година, а 7% код старијих од 80 година.¹⁷⁶ У нашој студији се радило о пацијентима са доказаним АИМУ и очекивано је добијен већи проценат пацијената са хемодинамски значајном стенозом. Статистички значајна разлика је добијена у нашем истраживању у групи пацијената са истостраном оклузијом, и у

тој групи није било пацијената са добрим исходом. Добијени подаци одговарају оним у другим истраживањима, према којим 1/3 пацијената са оклузијом летално заврши у акутној фази, док је већина пацијената који преживе тешко онеспособљена.^{177, 178}

Ограничења студије:

Како је ово прва студија са посматрањем венског протока у акутном мозданом удару, она је обухватила много параметара, како морфолошких тако и хемодинамских. Стога, постоје извесна ограничења:

- Сматрамо да би нам већа група испитаника са територијалним инфарктом омогућила да потврдимо или одбацимо добијена запажања да шири дијаметар и мањи IC VJI могу бити повезани са лошим исходом болести.
- пацијенти са хипоплазијом VJI су морали бити издвојени у одвојену групу, а то је захтевало много већи број испитаника
- ограничења резултата везаних за хипоплазију везана су такође за величину узорка пацијената са хипоплазијом. Већи број испитаника са унилатералном и билатералном хипоплазијом омогућила би нам да потврдимо или одбацимо добијено запажање да се појава билатералне хипоплазије може довести у везу са добрим исходом пацијената са територијалним инфарктом мозга, односно да је хипоплазија на страни инфаркта лош прогностички знак.

8. Закључци

1. Главни предиктори исхода код АИМУ су старост пацијента и тежина болести посматрана преко NIHSS-скора
2. Жене су незнатно старије од мушкараца код првог АИМУ, и тај однос износи 73,59/72,22 година, мушки пол има бољи исход
3. Хипертензија је најчешћи фактор ризика, а на другом месту је атријална фибрилација
4. Између испитаника са АИМУ и различитим исходом болести није виђена статистички значајна разлика у коморбидитету: хипертензији, шећерној болести, хиперлипидемији, атријалној фибрилацији, кардиомиопатији, хроничној опструктивној болести плућа, као и алкохолизму
5. Пушачи су статистички значајно више били заступљени у групи са добрим исходом, што се објашњава „пушачким парадоксом“
6. Кардиоемболизација је најчешћи узрок АИМУ (40,1%), на другом месту је атеросклероза великих крвних судова (32,7%), док се на трећем налазе криптогени АИМУ са 15,1%
7. Пацијенти са тешким АИМУ (NIHSS \geq 18) имају лош исход, али се он јавља и код пацијената са умерено тешким АИМУ (NIHSS >8<17) код 70% случајева
8. Пацијенти са територијалним инфарктом мозга имају статистички значајније лош исход од оних са лакунарним инфарктима мозга
9. Присуство било ког степена леукоарајозе утиче на појаву лошег исхода
10. Десна унутрашња југуларна вена је доминатна у 60% случајева
11. Лева VJI је чешће хипопластична
12. Пол не утиче на јављање хипоплазије
13. Дијаметар десне VJI расте са старашћу, што је показало статистичку значајност, и највећи пораст је у групи >65<79
14. Просечни индекс колапсбилности ипсилатералне VJI код АИМУ је 30%
15. Дијаметар ипсилатералне југуларне вене је већи код пацијената са лошим исходом и и смртним исходом и већи је од 10mm, код доброг је <7 mm
16. Пацијенти са територијалним инфарктом мозга имају већи дијаметар ипсилатералне југуларне вене од оних са лакунарним инфарктом

17. Пацијенти са територијалним инфарктом мозга имају мањи индекс колапсибилности ипсилатералне југуларне вене од оних са лакунарним инфарктом
18. Дијаметар и индекс колапсибилности контралатералне југуларне вене се не разликују код пацијената са територијалним и лакунарним инфарктом мозга
19. Индекс колапсибилности пацијената са територијалним инфарктом је 30%, док је код лакунарног инфаркта 40-45%
20. Дијаметар ипсилатералне југуларне вене је већи код територијалних инфаркта за 2mm и износи 8,4 mm (1/4 мањи код лакунарног инфаркта)
21. Унилатерална хипоплазија VJI ипсилатерално код пацијената са територијалним инфарктом је предиктор лошег исхода
22. Хемодинамски значајна стеноза истостране каротидне артерије <99% нема утицаја на исход АИМУ
23. Оклузија истостране каротидне артерије утиче на лош исход АИМУ.

Скраћенице

ACI – унутрашња каротидна артерија

ACA – предња мождана артерија

ACM – средња мождана артерија

ХЕБ – хематоенцефална баријера

VJI – унутрашња југуларна вена

CVP – централни венски притисак

КТ – компјутеризована томографија

КТА – компјутеризована томографија крвних судова

АТФ – аденозин-три-фосфат

АИМУ – акутни исхемијски мождани удар

mPC – модификовани Ранкин скор

MP – Магнетна Резонанца

ARWMC – скала Age-Related White Matter Changes

IMT – Intima-media thickness

IC – индекс колапсибилности

Dmax – максимални дијаметар

Dmin – минимални дијаметар

IC VJI – индекс колапсибилности унутрашње југуларне вене

VCI – доња шупља вена

rt-PA – ткивни активатор плазминогена

EIC – еквивалентни индекс колапсибилности

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

CVC – церебрална венска конгестија

LA – леукоарајоза

rTPA – ткивни активатор плазминогена

9. Литература

¹ Živković M, Šternić N, Kostić SV. Ishemična bolest mozga. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.

² Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: Ishemijski moždani udar. Beograd (Srbija). Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2011.

³ Atanackovic Markovic Z, Bjegovic V, Jankovic S, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Ministry of Health of Republic of Serbia, Belgrade; 2003.

⁴ Kostić V. Neurologija, Beograd: Klinika za neurologiju Medicinskog fakuteta u Beogradu; 2013.

⁵ Cipolla MJ. The Cerebral Circulation. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.

⁶ Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. BMB reports. 2008;41(5):345-52.

⁷ Tatu L, Moulin T, Vuillier F, Bogousslavsky J. Arterial territories of the human brain. Frontiers of neurology and neuroscience. 2012;30:99-110.

⁸ Wang X. Recent advances in stroke: molecular mechanisms, approaches, and treatments. Central nervous system agents in medicinal chemistry. 2011;11(2):80.

⁹ Kniesel U, Woldburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier. Cell Mol Neurobiol 2000; 20(1): 57-76.

-
- ¹⁰ Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008;57(2):178-201.
- ¹¹ Wolburg H, Noell S, Mack A, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell and tissue research*. 2009;335(1):75-96.
- ¹² Pang CC. Autonomic control of the venous system in health and disease: effects of drugs. *Pharmacology & therapeutics*. 2001;90(2-3):179-230.
- ¹³ Hooshmand I, Rosenbaum AE, Stein RL. Radiographic anatomy of normal cerebral deep medullary veins: criteria for distinguishing them from their abnormal counterparts. *Neuroradiology*. 1974;7(2):75-84.
- ¹⁴ San Millán Ruíz D, Yilmaz H, Gailloud P. Cerebral developmental venous anomalies: Current concepts. *Annals of Neurology*. 2009;66(3):271-83.
- ¹⁵ Uddin MA, Haq TU, Rafique MZ. Cerebral venous system anatomy. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006;56(11):516-9.
- ¹⁶ Tobinick E, Vega CP. The cerebrospinal venous system: anatomy, physiology, and clinical implications. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2006;8(1):53.
- ¹⁷ Caplan LR, Reis DJ, et al, eds: *Primer on Cerebrovascular Diseases*. New York: Academic Press;1997.
- ¹⁸ Seoane E, Rhoton AL, Jr. Compression of the internal jugular vein by the transverse process of the atlas as the cause of cerebellar hemorrhage after supratentorial craniotomy. *Surgical neurology*. 1999;51(5):500-5.

-
- ¹⁹ Dresser LP, McKinney WM. Anatomic and pathophysiologic studies of the human internal jugular valve. *American journal of surgery*. 1987;154(2):220-4.
- ²⁰ Malferrari G, Zedde M, Prati P, editors. *Neurosonological Evaluation of Cerebral Venous Outflow*. Italia: Springer-Verlag; 2014.
- ²¹ Murase M, Maeda M, Teranisi K, Sakurai H, Nisizawa T, Murayama H. Morphological and Functional Study of Internal Jugular Vein Valve. *Japanese Journal of Cardiovascular Surgery*. 1993;22(5):383-6.
- ²² Gisolf J, van Lieshout JJ, van Heusden K, Pott F, Stok WJ, Karemaker JM. Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure. *The Journal of physiology*. 2004;560(Pt 1):317-27.
- ²³ Urakov AL, Kasatkin AA, Nigmatullina AR. The dynamics of changing internal jugular veins diameter based on increasing head elevation angle. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:610-2.
- ²⁴ Ciuti G, Righi D, Forzoni L, Fabbri A, Pignone AM. Differences between internal jugular vein and vertebral vein flow examined in real time with the use of multigate ultrasound color Doppler. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2013;34(10):2000-4.
- ²⁵ Tartière D, Seguin P, Juhel C, Laviolle B, Mallédant Y. Estimation of the diameter and cross-sectional area of the internal jugular veins in adult patients. *Critical care (London, England)*. 2009;13(6):R197.
- ²⁶ Lin BS, Kong CW, Tarng DC, Huang TP, Tang GJ. Anatomical variation of the internal jugular vein and its impact on temporary haemodialysis vascular access: an ultrasonographic survey in uraemic patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(1):134-8.

-
- ²⁷ Krsmanovic Z, Zivkovic M, Lepic T, Stankovic A, Raicevic R, Dincic E. Small internal jugular veins with restricted outflow are associated with severe multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. *BMC neurology*. 2013;13:90.
- ²⁸ Yu W, Rives J, Welch B, White J, Stehel E, Samson D. Hypoplasia or occlusion of the ipsilateral cranial venous drainage is associated with early fatal edema of middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 2009;40(12):3736-9.
- ²⁹ Chung CP, Lin YJ, Chao AC, Lin SJ, Chen YY, Wang YJ, et al. Jugular venous hemodynamic changes with aging. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010;36(11):1776-82.
- ³⁰ Czyzewska D, Krysiuk K, Dobrzycki K, Ustymowicz A. Ultrasound assessment of the jugular and vertebral veins in healthy individuals: selected physiological aspects and morphological parameters. *Journal of ultrasonography*. 2015;15(62):267-73.
- ³¹ Avcil M, Kapci M, Dagli B, Omurlu IK, Ozluer E, Karaman K, et al. Comparison of ultrasound-based methods of jugular vein and inferior vena cava for estimating central venous pressure. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(7):10586-94.
- ³² Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*. 1990;2(2):161-92.
- ³³ Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. *Archives of internal medicine*. 1992;152(5):938-45.
- ³⁴ Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL, Jr. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *The American journal of physiology*. 1978;234(5):H582-91.

-
- ³⁵ Wahl M. Local chemical, neural, and humoral regulation of cerebrovascular resistance vessels. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1985;7 Suppl 3:S36-46.
- ³⁶ Hakim AM. Ischemic penumbra: the therapeutic window. *Neurology*. 1998;51(3 Suppl 3):S44-6.
- ³⁷ Markus H. Cerebral perfusion and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2004;75(3):353-61.
- ³⁸ Youmans, J.R. and Albrand, O.W. Cerebral blood flow in clinical problems. in: *Neurological Surgery*. Vol. II. W.B. Saunders, Philadelphia; 1973.
- ³⁹ Kostić VS, Sokić D. Savremene terapijske strategije u lečenju ishemije mozga. U: Živković M, Đurić S(ur) Niške sveske. Niš, Prosveta, 1998; str 19-33.
- ⁴⁰ Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(suppl 1):2-8.
- ⁴¹ Jovin TG, Demchuk AM, Gupta R. Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2008;14(6, Acute Ischemic Stroke):28-45.
- ⁴² Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, Matamala JM, Carrasco R, Miranda-Merchak A, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2013;12(5):698-714.
- ⁴³ Mehta S, Vemuganti R. Mechanisms of stroke induced neuronal death: multiple therapeutic opportunities. *Adv Anim Vet Sci*. 2014;2(8):438.

-
- ⁴⁴ Degtarev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nature chemical biology*. 2005;1(2):112-9.
- ⁴⁵ Reuter B, Rodemer C, Grudzenski S, Couraud PO, Weksler B, Romero IA, et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors in a human endothelial cell culture model of cerebral ischemia. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2013;35(6):514-20.
- ⁴⁶ Yu QJ, Tao H, Wang X, Li MC. Targeting brain microvascular endothelial cells: a therapeutic approach to neuroprotection against stroke. *Neural regeneration research*. 2015;10(11):1882-91.
- ⁴⁷ Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):483s-512s.
- ⁴⁸ Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8 Suppl):C7-12.
- ⁴⁹ Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32(11):2559-2566.
- ⁵⁰ Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, et al. Trends in Incidence, Risk Factors, and Survival in Symptomatic Lacunar Stroke in Dijon, France, From 1989 to 2006: A Population-Based Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(7):1945-51.
- ⁵¹ Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: *Caplan's stroke: a clinical approach*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:22.

-
- ⁵² Cuadrado-Godia E, Ois A, Roquer J. Heart failure in acute ischemic stroke. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):202-13.
- ⁵³ Scherbakov N, Haeusler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure*. 2015;2(1):1-4
- ⁵⁴ Naveen S, Bhat V, Karthik G. Magnetic resonance angiographic evaluation of circle of Willis: A morphologic study in a tertiary hospital set up. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015;18(4):391-7.
- ⁵⁵ Chung CP, Hu HH. Pathogenesis of leukoaraiosis: role of jugular venous reflux. *Medical hypotheses*. 2010;75(1):85-90.
- ⁵⁶ Chung CP, Wang PN, Wu YH, Tsao YC, Sheng WY, Lin KN, et al. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Annals of neurology*. 2011;69(3):553-9.
- ⁵⁷ Dave KR, Tamariz J, Desai KM, Brand FJ, Liu A, Saul I, et al. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Stroke*. 2011;42(5):1404-11.
- ⁵⁸ Plum F. What causes infarction in ischemic brain?: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1983;33(2):222-33.
- ⁵⁹ Masrur S, Cox M, Bhatt DL, Smith EE, Ellrodt G, Fonarow GC, et al. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10):e002193.
- ⁶⁰ Chung JW, Ryu WS, Kim BJ, Yoon BW. Elevated Calcium after Acute Ischemic Stroke: Association with a Poor Short-Term Outcome and Long-Term Mortality. *Journal of Stroke*. 2015;17(1):54-9.

-
- ⁶¹ Babu MS, Kaul S, Dadheech S, Rajeshwar K, Jyothy A, Munshi A. Serum albumin levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013;29(6):872-5.
- ⁶² Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome. *Stroke*. 2004;35(6):e156-8.
- ⁶³ Den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB, van Gemert HM, de Jonge R, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death. *Journal of neurology*. 2009;256(12):2003-8.
- ⁶⁴ Allport LE, Parsons MW, Butcher KS, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM, et al. Elevated hematocrit is associated with reduced reperfusion and tissue survival in acute stroke. *Neurology*. 2005;65(9):1382-7.
- ⁶⁵ Kellert L, Martin E, Sykora M, Bauer H, Gussmann P, Diedler J, et al. Cerebral oxygen transport failure?: decreasing hemoglobin and hematocrit levels after ischemic stroke predict poor outcome and mortality: STroke: RelevAnt Impact of hemoGlobin, Hematocrit and Transfusion (STRAIGHT)--an observational study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(10):2832-7.
- ⁶⁶ Thomas DJ, Marshall J, Russell RW, Wetherley-Mein G, du Boulay GH, Pearson TC, et al. Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. *Lancet (London, England)*. 1977;2(8045):941-3.
- ⁶⁷ Laowattana S, Oppenheimer SM. Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. *Neurology*. 2007;68(7):509-14.

-
- ⁶⁸ Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, et al. Cerebral Blood Flow in Patients With Chronic Heart Failure Before and After Heart Transplantation. *Stroke*. 2001;32(11):2530-3.
- ⁶⁹ Zamboni P, Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology*. 2010;25(6):269-79.
- ⁷⁰ Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Medicine*. 2013;11(1):142.
- ⁷¹ Baracchini C, Tonello S, Farina F, Viaro F, Atzori M, Ballotta E, et al. Jugular Veins in Transient Global Amnesia. *Innocent Bystanders*. 2012;43(9):2289-9.
- ⁷² National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf
- ⁷³ Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of Neurological Scales and Scoring Systems for Acute Stroke Prognosis. *Stroke*. 1996;27(10):1817-20.
- ⁷⁴ Briggs DE, Felberg RA, Malkoff MD, Bratina P, Grotta JC. Should mild or moderate stroke patients be admitted to an intensive care unit? *Stroke*. 2001;32(4):871-6.
- ⁷⁵ Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8756):1521-6.
- ⁷⁶ Schwartz DT. *Emergency Radiology:Case Studies*. McGraw Hill; 2008. pp. 501-522.
- ⁷⁷ Birenbaum D, Bancroft LW, Felsberg GJ. Imaging in acute stroke. *The western journal of emergency medicine*. 2011;12(1):67-76.

-
- ⁷⁸ Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2003;12(1):1-7.
- ⁷⁹ Asdaghi N, Jeerakathil T, Hameed B, Saini M, McCombe JA, Shuaib A, et al. Oxfordshire community stroke project classification poorly differentiates small cortical and subcortical infarcts. *Stroke*. 2011;42(8):2143-8.
- ⁸⁰ Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999;210(1):155-62.
- ⁸¹ Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(6):1061-6.
- ⁸² Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Archives of neurology*. 1987;44(1):21-3.
- ⁸³ Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke*. 1995;26(7):1293-301.
- ⁸⁴ Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22.

-
- ⁸⁵ Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
- ⁸⁶ Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;34(4):290-6.
- ⁸⁷ O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SKJ. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(1):14-22.
- ⁸⁸ Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2367-72.
- ⁸⁹ Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of epidemiology*. 2000;151(5):478-87.
- ⁹⁰ Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European heart journal*. 2012;33(2):183-90.
- ⁹¹ Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9521):1503-12.

⁹² Alexandrov A, editor. Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment, Second Edition. United Kingdom: John Wiley and Sons Ltd; 2011.

⁹³ Brownlow RL, McKinney WM. Ultrasonic evaluation of jugular venous valve competence. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1985;4(4):169-72.

⁹⁴ Darge K, Brandis U, Zieger B, Rohrschneider W, Wunsch R, Troeger J. Internal jugular venous valves in children: high-resolution US findings. *European Radiology*. 2001;11(4):655-8.

⁹⁵ Wu X, Studer W, Erb T, Skarvan K, Seeberger MD. Competence of the internal jugular vein valve is damaged by cannulation and catheterization of the internal jugular vein. *Anesthesiology*. 2000;93(2):319-24.

⁹⁶ Tanaka T, Uemura K, Takahashi M, Takehara S, Fukaya T, Tokuyama T, et al. Compression of the left brachiocephalic vein: cause of high signal intensity of the left sigmoid sinus and internal jugular vein on MR images. *Radiology*. 1993;188(2):355-61.

⁹⁷ Kent A, Patil P, Davila V, Bailey JK, Jones C, Evans DC, et al. Sonographic evaluation of intravascular volume status: Can internal jugular or femoral vein collapsibility be used in the absence of IVC visualization? *Annals of thoracic medicine*. 2015;10(1):44-9.

⁹⁸ Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried Ultrasound Measurement of the Inferior Vena Cava for Assessment of Intravascular Volume Status in the Outpatient Hemodialysis Clinic. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(4):749-53.

⁹⁹ Brennan JM et al. Estimation of central venous pressure by internal medicine residents using handcarried ultrasound devices compared to right heart

catheterization. In: *Circulation*. 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2005. p. U652-3.

¹⁰⁰ Barnett HJ. Delayed cerebral ischemic episodes distal to occlusion of major cerebral arteries. *Neurology*. 1978;28(8):769-74.

¹⁰¹ Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang HM, et al. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Annals of neurology*. 2004;56(3):389-98.

¹⁰² Caplan LR. Occlusion of the vertebral or basilar artery. Follow up analysis of some patients with benign outcome. *Stroke*. 1979;10(3):277-82.

¹⁰³ Jones HR, Jr., Millikan CH, Sandok BA. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction. *Stroke*. 1980;11(2):173-7.

¹⁰⁴ Edwardson M, Dromerick A. Ischemic stroke prognosis in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 2016.)

¹⁰⁵ Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 1999;10(4):887-906.

¹⁰⁶ 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 (London, England)*. 2014;384(9958):1929-35.

¹⁰⁷ Brooks M. Stroke a Race Against the Clock, Review Confirms. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/830611>. Accessed: September 2, 2014.

-
- ¹⁰⁸ Edward C Jauch. Ischemic Stroke Treatment & Management. Medscape. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/1916852-treatment>. Updated: Nov 23, 2015.
- ¹⁰⁹ Disorders TNloN, Group Sr-PSS. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581-8.
- ¹¹⁰ Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997;28(11):2119-25.
- ¹¹¹ Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Jama*. 2015;314(17):1832-43.
- ¹¹² Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
- ¹¹³ Ho SS, Metreweli C. Preferred technique for blood flow volume measurement in cerebrovascular disease. *Stroke*. 2000;31(6):1342-5.
- ¹¹⁴ Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6.
- ¹¹⁵ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.

-
- ¹¹⁶ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* (London, England). 1997;349(9064):1498-504.
- ¹¹⁷ Longstreth WT, Jr., Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001;56(3):368-75.
- ¹¹⁸ Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-90.
- ¹¹⁹ Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79(17):1781-7.
- ¹²⁰ Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006;37(2):345-50.
- ¹²¹ Boehme AK, Siegler JE, Mullen MT, Albright KC, Lyerly MJ, Monlezun DJ, et al. Racial and gender differences in stroke severity, outcomes, and treatment in patients with acute ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23(4):e255-61.
- ¹²² Caso V, Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, et al. Gender differences in patients with acute ischemic stroke. *Women's health (London, England)*. 2010;6(1):51-7.
- ¹²³ Picanco MR, Christensen S, Campbell BC, Churilov L, Parsons MW, Desmond PM, et al. Reperfusion after 4.5 hours reduces infarct growth and improves clinical outcomes. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2014;9(3):266-9.

¹²⁴ Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Current national patterns of comorbid diabetes among acute ischemic stroke patients. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;33(5):411-8.

¹²⁵ Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama*. 2003;290(8):1049-56.

¹²⁶ Haruki S, Minami Y, Hagiwara N. Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients Without Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2016;47(4):936-42.

¹²⁷ The 2004 United States Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking. *New South Wales public health bulletin*. 2004;15(5-6):107.

¹²⁸ Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1690-6.

¹²⁹ Kufner A, Nolte CH, Galinovic I, Brunecker P, Kufner GM, Endres M, et al. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(2):407-13.

¹³⁰ Ali SF, Smith EE, Bhatt DL, Fonarow GC, Schwamm LH. Paradoxical Association of Smoking With In - Hospital Mortality Among Patients Admitted With Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3).

¹³¹ Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Archives of neurology*. 1989;46(7):727-43.

-
- ¹³² Norrving B, Löwenhielm P. Epidemiology of stroke in Lund-Orup, Sweden, 1983-85. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1988;78(5):408-13.
- ¹³³ Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? *Heart rhythm*. 2015;12(1):234-41.
- ¹³⁴ Arboix A, Cendros V, Besa M, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C, et al. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;26(5):509-16.
- ¹³⁵ Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062-8.
- ¹³⁶ Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003;34(8):2050-9.
- ¹³⁷ Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, et al. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(2):175-81.
- ¹³⁸ Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke. Predictors for Death, Dependency, and Recurrent Stroke Within the First Year. 2003;34(1):122-6.
- ¹³⁹ de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. *Journal of Clinical Epidemiology*. 56(3):262-8.

-
- ¹⁴⁰ Georgievski-Brkic B, Savic M, Nikolic D, Nikcevic L, Vukicevic M, Kozic D. Evaluation of functional outcome measured by modified Rankin scale in rtPA treated patients with acute ischemic stroke. *Archives italiennes de biologie*. 2016;154(4):125-32.
- ¹⁴¹ Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. *Annals of emergency medicine*. 2011;57(1):42-5.
- ¹⁴² Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*. 2012;43(6):1537-41.
- ¹⁴³ Ng YS, Stein J, Ning M, Black-Schaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke*. 2007;38(8):2309-14.
- ¹⁴⁴ Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 2012;43(5):1266-72.
- ¹⁴⁵ Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Archives of neurology*. 1996;53(4):309-15.
- ¹⁴⁶ Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke*. 1995;26(7):1171-7.

¹⁴⁷ Arsava EM, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2009;72(16):1403-10.

¹⁴⁸ Eilaghi A, Brooks J, d'Esteire C, Zhang L, Swartz RH, Lee T-Y, et al. Reperfusion Is a Stronger Predictor of Good Clinical Outcome than Recanalization in Ischemic Stroke. *Radiology*. 2013;269(1):240-8.

¹⁴⁹ Cayley WE, Jr. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;345(26):1912; author reply 3.

¹⁵⁰ Vellinga NA, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC anesthesiology*. 2013;13:17.

¹⁵¹ Niesen W-D, Rosenkranz M, Schummer W, Weiller C, Sliwka U. Cerebral Venous Flow Velocity Predicts Poor Outcome in Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(8):1873-8.

¹⁵² Forbes KP, Pipe JG, Heiserman JE. Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(3):450-5.

¹⁵³ Mullins ME, Grant PE, Wang B, Gonzalez RG, Schaefer PW. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004;25(10):1666-75.

¹⁵⁴ Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for

noninvasive determination of low central venous pressure. *Annals of emergency medicine*. 2010;55(3):290-5.

¹⁵⁵ Lobato EB, Sulek CA, Moody RL, Morey TE. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1999;13(2):136-8.

¹⁵⁶ Lichtenstein D, Saifi R, Augarde R, Prin S, Schmitt JM, Page B, et al. The Internal jugular veins are asymmetric. Usefulness of ultrasound before catheterization. *Intensive care medicine*. 2001;27(1):301-5.

¹⁵⁷ Bos MJ, van Loon RF, Heywood L, Morse MP, van Zundert AA. Comparison of the diameter, cross-sectional area, and position of the left and right internal jugular vein and carotid artery in adults using ultrasound. *Journal of clinical anesthesia*. 2016;32:65-9.

¹⁵⁸ Donahue SP, Wood JP, Patel BM, Quinn JV. Correlation of sonographic measurements of the internal jugular vein with central venous pressure. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(7):851-5.

¹⁵⁹ Kimmerly DS. A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2017.

¹⁶⁰ Toro EF, Muller LO, Cristini M, Menegatti E, Zamboni P. Impact of Jugular Vein Valve Function on Cerebral Venous Haemodynamics. *Current neurovascular research*. 2015;12(4):384-97.

¹⁶¹ Lv P, Jin H, Liu Y, Cui W, Peng Q, Liu R, et al. Comparison of Risk Factor between Lacunar Stroke and Large Artery Atherosclerosis Stroke: A Cross-Sectional Study in China. *PloS one*. 2016;11(3):e0149605.

¹⁶² Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005;36(4):891-901.

¹⁶³ Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaidis KH. Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:261-265.

¹⁶⁴ Doepp F, Schreiber SJ, von Munster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology*. 2004;46(7):565-70.

¹⁶⁵ Bauman Z, Coba V, Gassner M, Amponsah D, Gallien J, Blyden D, et al. Inferior vena cava collapsibility loses correlation with internal jugular vein collapsibility during increased thoracic or intra-abdominal pressure. *Journal of ultrasound*. 2015;18(4):343-8.

¹⁶⁶ Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):582-8.

¹⁶⁷ Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, Mattace-Raso FU, Hofman A, van der Lugt A, et al. Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(3):715-21.

¹⁶⁸ Sadeghi-Hokmabadi E, Bas DF. Renal Dysfunction Is an Independent Risk Factor for Poor Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis: A New Cutoff Value. 2017;2017:2371956.

¹⁶⁹ Akoudad S, Sedaghat S, Hofman A, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population.

International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. 2015;10(4):603-8.

¹⁷⁰ Stawicki PS, Braslow B, Gracias VH. Exploring measurement biases associated with esophageal Doppler monitoring in critically ill patients in intensive care unit. *Annals of thoracic medicine*. 2007;2(4):148-53.

¹⁷¹ Stawicki SP, Bahner DP. Evidence tables: Inferior vena cava collapsibility index (IVCCI) OPUS 12 Scientist. 2012;6(1):3-5

¹⁷² Gotoh M, Ohmoto T, Kuyama H. Experimental study of venous circulatory disturbance by dural sinus occlusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;124:120-6.

¹⁷³ Mucke J, Mohlenbruch M, Kickingereder P, Kieslich PJ, Baumer P, Gumbinger C, et al. Asymmetry of deep medullary veins on susceptibility weighted MRI in patients with acute MCA stroke is associated with poor outcome. *PloS one*. 2015;10(4):e0120801.

¹⁷⁴ Yan S, Wan J, Zhang X, Tong L, Zhao S, Sun J, et al. Increased Visibility of Deep Medullary Veins in Leukoaraiosis: A 3-T MRI Study. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6.

¹⁷⁵ O'Leary DH, Anderson KM, Wolf PA, Evans JC, Poehlman HW. Cholesterol and carotid atherosclerosis in older persons: the Framingham Study. *Annals of epidemiology*. 1992;2(1-2):147-53.

¹⁷⁶ de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(6):1294-7.

¹⁷⁷ Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvestrelli G, et al. Outcome in patients with stroke associated with internal carotid artery occlusion. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2005;20(2):108-13.

¹⁷⁸ Seet RC, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Stroke from acute cervical internal carotid artery occlusion: treatment results and predictors of outcome. *Archives of neurology*. 2012;69(12):1615-20.