

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

SARA SABLJIĆ

**UTJECAJ KOLATERALNE CIRKULACIJE NA FUNKCIONALNI
OPORAVAK PACIJENATA LIJEČENIH MEHANIČKOM
TROMBEKTOMIJOM ZBOG AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG
UDARA U PREDNJOJ CIRKULACIJI**

Doktorski rad

U Splitu, 2025. godina

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

SARA SABLJIĆ, dr. med.

**UTJECAJ KOLATERALNE CIRKULACIJE NA FUNKCIONALNI
OPORAVAK PACIJENATA LIJEČENIH MEHANIČKOM
TROMBEKTOMIJOM ZBOG AKUTNOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG
UDARA U PREDNJOJ CIRKULACIJI**

Doktorski rad

Akadska godina 2025./2026.

Mentorica:

Izv. prof. dr. sc. Maja Marinović Guić, dr. med.

U Splitu, 2025. godina

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Maja Marinović Guić, dr. med.

Izrada doktorskog rada temeljena je na rezultatima dvaju primarnih istraživanja:

1. **Sablić S**, Dolić K, Kraljević I, Budimir Mršić D, Čičmir-Vestić M, Benzon B, Lovrić Kojundžić S, Marinović Guić M. The Presence of Communicating Arteries in the Circle of Willis Is Associated with Higher Rate of Functional Recovery after Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2023 Nov 9;11(11):3008. doi: 10.3390/biomedicines11113008.
2. **Sablić S**, Dolić K, Budimir Mršić D, Čičmir-Vestić M, Matana A, Lovrić Kojundžić S, Marinović Guić M. Communicating Arteries and Leptomeningeal Collaterals: A Synergistic but Independent Effect on Patient Outcomes after Stroke. *Neurol Int*. 2024 Jun 2;16(3):620-630. doi: 10.3390/neurolint16030046.

POPIS OZNAKA I KRATICA

AMU – akutni moždani udar

MU – moždani udar

AIMU – akutni ishemijski moždani udar

ICH – (eng. *intracerebral haemorrhage*) intracerebralno krvarenje

SAH – (eng. *subarachnoid haemorrhage*) subarahnoidalno krvarenje

IVT – (eng. *intravenous thrombolysis*) intravenska tromboliza

MT – mehanička trombektomija

CT – (eng. *computed tomography*) kompjutorizirana tomografija

CTA – (eng. *computed tomography angiography*) kompjutorizirana tomografija, angiografija

CTP – (eng. *computed tomography perfusion*) kompjutorizirana tomografija, perfuzija

MR – magnetska rezonanca

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

CCA – (eng. *common carotid artery*) zajednička karotidna arterija

ICA – (eng. *internal carotid artery*) unutarnja karotidna arterija

ACA – (eng. *anterior carotid artery*) prednja moždana arterija

MCA – (eng. *middle cerebral artery*) srednja moždana arterija

PCA – (eng. *posterior cerebral artery*) stražnja moždana arterija

AComA – (eng. *anterior communicating artery*) prednja komunikantna arterija

PCoA – (eng. *posterior communicating artery*) stražnja komunikantna arterija

BA – (eng. *basilar artery*) bazilarna arterija

NIHSS – (eng. *The National Institutes of Health Stroke Scale*) NIHSS ljestvica

ASPECTS – (eng. *The Alberta stroke program early CT score*)

EVT – (eng. *endovascular therapy*) endovaskularno liječenje

MRS – (eng. *Modified Rankin Scale Score*) modificirana Rankin ljestvica

TICI – (*eng. thrombolysis in cerebral infarction*) skala reperfuzije u moždanom udaru

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Akutni moždani udar	2
1.1.1.	Definicija	2
1.1.2.	Epidemiologija	3
1.2.	Rizični čimbenici za nastanak akutnog ishemijskog moždanog udara	4
1.2.1	Nepromjenjivi čimbenici rizika	4
1.2.2.	Promjenjivi čimbenici rizika	5
1.3.	Anatomija moždanih arterija	6
1.3.1	Prednja moždana cirkulacija	7
1.3.2.	Stražnja moždana cirkulacija	7
1.3.3.	Willisijev krug	8
1.4.	Patofiziologija akutnog ishemijskog moždanog udara	8
1.4.1.	Moždana autoregulacija	8
1.4.2.	“Core” i “penumbra”	9
1.5.	Klinička prezentacija akutnog moždanog udara	9
1.5.1.	Akutni moždani udar srednje moždane arterije	9
1.5.2.	Akutni ishemijski moždani udar prednje moždane arterije	10
1.5.4.	Infarkt u stražnjoj moždanoj cirkulaciji	10
1.6.	Dijagnoza akutnog ishemijskog moždanog udara	11
1.6.1.	Klinički testovi za dijagnosticiranje moždanog udara	11
1.6.2.	Radiološka dijagnostika moždanog udara	12
1.6.3.	Evaluacija pacijenata nakon moždanog udara	14
1.7.	Kolateralna cirkulacija u akutnom moždanom udaru	14
1.8.	Liječenje akutnog moždanog udara	15
1.8.1.	Medikamentno liječenje	15

1.8.2.	<i>Endovaskularno liječenje</i>	16
2.	CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	17
3.	MATERIJALI I POSTUPCI	19
3.1.	Ustroj istraživanja	20
3.2.	Ispitanici	20
3.3.	Postupci	22
3.3.1.	<i>Anamneza, klinički pregled</i>	22
3.3.2.	<i>Radiološka dijagnostika</i>	22
3.3.	Statistički podaci	33
4.	REZULTATI	34
4.1.	Rezultati prvog istraživanja	36
4.2.	Rezultati drugog istraživanja	42
5.	RASPRAVA	48
6.	ZAKLJUČCI	55
	SAŽETAK	57
	LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU	60
	SUMMARY	62
	LAIČKI SAŽETAK NA ENGLISKOM JEZIKU	65
	LITERATURA	67
	ŽIVOTOPIS	86

1. UVOD

1.1. Akutni moždani udar

1.1.1. Definicija

Akutni moždani udar označava iznenadnu pojavu žarišnog neurološkog ispada u vaskularnom području mozga, retine ili leđne moždine. *The American Heart Association/The American Stroke Association* (AHA/ASA) definira moždani udar kao akutnu epizodu žarišne neurološke disfunkcije koja traje duže od 24 sata. Moždani udar se klasificira kao ishemijski i hemoragijski koji se dalje dijele na intracerebralno (ICH) i subarahnoidalno krvarenje (SAH) (1). Akutni ishemijski moždani udar nastaje okluzijom moždane arterije što rezultira ograničenom krvnom opskrbom mozga. S druge strane, hemoragijski moždani udar nastaje zbog ruptуре moždane arterije što uzrokuje krvarenje u intrakranijalnu šupljinu.

TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) (2) klasifikacija dijeli akutni ishemijski moždani udar na temelju 3 glavna uzroka nastanka:

1. bolest velikih krvnih žila
2. bolest malih krvnih žila
3. kardioembolijski
4. nepoznata etiologija.

Bolest velikih krvnih žila obuhvaća aterosklerozu, arterijsku disekciju te arterijsko-arterijsku emboliju, a uključuje intrakranijalne krvne žile (Willisijev krug i njegove proksimalne ogranke) te ekstrakranijalne krvne žile (zajedničku karotidnu arteriju, unutarnju karotidnu arteriju i vertebralne arterije) (3,4).

Bolest malih krvnih žila podrazumijeva aterosklerozu i lipohijalinozu (koncentrično zadebljanje malih moždanih arterija što dovodi do okluzije penetrantnih arterija) (5, 6).

Nadalje, kardioembolijski moždani udari nastaju kao posljedica aritmija, valvularnih bolesti srca, bioloških i mehaničkih srčanih valvula te kardiomiopatije (3, 7).

1.1.2. Epidemiologija

Moždani udar je veliki javnozdravstveni problem i predstavlja drugi vodeći uzrok smrtnosti u svijetu te treći vodeći uzrok invalidnosti u svijetu. Ishemijski moždani udar čini oko 62% slučajeva svih moždanih udara, dok je udio intracerebralnog krvarenja oko 28% slučajeva, a subarahnoidalnog krvarenja oko 10% (7, 8, 9). Akutni moždani udar pogađa oko 13,7 milijuna ljudi godišnje, od kojih 5,5 milijuna umre (10, 11).

Analiza epidemiologije “*Global burden of disease 2019 database*” pokazala je da je godišnji broj moždanog udara i smrti povezanih s njim značajno porastao od 1990. do 2019. godine, poglavito u pacijenata starijih od 70 godina te u državama s niskim prihodima (11). S druge strane, globalna dobno standardizirana stopa smrtnosti i dobro standardizirana stopa invaliditeta su se smanjile u većini zemalja. Apsolutni broj smrti od moždanog udara je porastao u zadnjih nekoliko desetljeća u oba spola, dok je na globalnoj razini smrt uzrokovana moždanim udarom viša u muškaraca nego u žena.

Prema podacima iz 2021. godine, u Republici Hrvatskoj moždani udar je činio 8,0% svih smrti te predstavlja treći po učestalosti uzrok smrti kod muškaraca i žena. U 2021. godini u Republici Hrvatskoj od moždanog udara je preminulo 2067 muškaraca (6,6% od svih umrlih muškaraca) te 2951 žena (9,3% od svih umrlih žena). U vremenskom razdoblju od 2001. do 2021. godine prisutan je pozitivan trend smanjenja standardizirane stope smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti u Hrvatskoj (od 232,2/100 000 u 2001., na 93,3/100.000 u 2021. godini). Podaci Eurostata kažu da je Hrvatska na visokom 7. mjestu od ukupno 32 europske zemlje po standardiziranoj stopi smrtnosti od akutnog moždanog udara (12).

1.2. Rizični čimbenici za nastanak akutnog ishemijskog moždanog udara

1.2.1 Nepromjenjivi čimbenici rizika

Nepromjenjivi čimbenici rizika za moždani udar (koji se nazivaju i markeri rizika) uključuju **dob, spol, rasu, etničku pripadnost i genetiku.**

Učestalost moždanog udara raste s dobi, pri čemu se incidencija udvostručuje za svako desetljeće nakon 55. godine života (13). Prosječna dob pacijenta s ishemijskim moždanim udarom u 2005. godini bila je 69,2 godine. Nedavna istraživanja su pokazala da se incidencija i prevalencija AIMU povećava u dobnoj skupini od 20 do 54 godine (s 12,9% u 1993./1994. na 18,6% u 2005. godini) (14). Incidencija hemoragijskog moždanog udara povećava se u pacijenata nakon 45. godine života (15).

Odnos spola i rizika od moždanog udara ovisi o dobi. U mlađoj dobi, žene imaju jednako visok rizik od moždanog udara kao i muškarci ili čak i veći rizik od muškaraca, iako je u starijoj dobi relativni rizik malo veći za muškarce (16). Ukupan broj slučajeva moždanog udara je veći u žena nego u muškaraca, prvenstveno zbog duljeg životnog vijeka žena (13, 17). Istraživanje na velikoj populaciji Europljana pokazalo je da se rizik od moždanog udara kod muškaraca povećava za 9% godišnje, dok kod žena taj rizik iznosi 10% godišnje (18).

Osim spolnih razlika, značajne razlike su dokazane među različitim rasama (19). Afroamerikanci imaju dvostruko veći rizik od nastanka i smrtnosti od moždanog udara u usporedbi s bijelom rasom (19, 20, 21), a jedan od glavnih uzroka jest veća prevalencija čimbenika rizika za nastanak moždanog udara, poput hipertenzije, dijabetesa i pretilosti (22-25). U nepromijenjive čimbenike rizika također ubrajamo pozitivnu obiteljsku anamnezu koja povećava rizik od nastanka moždanog udara (26, 27, 28).

1.2.2. Promjenjivi čimbenici rizika

Promjenjivi, odnosno čimbenici rizika koji se mogu mijenjati, su od najveće važnosti budući da se mogu provoditi različite intervencije usmjerene na smanjenje tih čimbenika (13).

Hipertenzija je najvažniji promjenjivi čimbenik rizika za nastanak moždanog udara, s linearnim i kontinuiranim odnosom između vrijenosti krvnog tlaka i rizika od MU (28, 29, 30), s većim učinkom na hemoragijski nego ishemijski moždani udar (31,32). Liječenje hipertenzije, bilo lijekovima ili promjenom načina života, ostaje jedna od najučinkovitijih strategija za smanjenje rizika od moždanog udara.

Šećerna bolest udvostručuje rizik za nastanak moždanog udara, a sami moždani udar čini oko 20% svih smrti dijabetičara, pri čemu čak i pacijenti sa dijagnozom pred-dijabetesa imaju povećani rizik (33,34). Uz samu dijagnozu dijabetesa, trajanje bolesti također povećava rizik od moždanog udara, sa značajnim povećanjem u pacijenata koji boluju više od 10 godina (33). Studije su pokazale da promjena ponašanja i medicinske terapije kod dijabetičara dovodi do smanjenja rizika od moždanog udara (35, 36). No, sama kontrola glikemije ne pridonosi smanjenju rizika nego su puno bitnije sveukupne promjene životnih navika (37, 38).

Fibrilacija atrijsa je odavno prepoznata kao glavni rizični čimbenik za moždani udar, a u posljednja tri desetljeća broj moždanih udara povezanih sa fibrilacijom atrijsa se gotovo udvostručio (39). Glavni patofiziološki mehanizam je zastoj krvi u fibrilirajućem lijevom atrijsu koji pogoduje nastanku ugruška i potom embolizaciji u moždane krvne žile.

Povišena razina ukupnog kolesterola povećava rizik za AMU, dok je rizik smanjen kod pacijenata s povišenim kolesterolom lipoproteina visoke gustoće (40-46). S druge strane, ukupni kolesterol je obrnuto proporcionalno povezan s hemoragijskim moždanim udarom; pri čemu rizik od hemoragijskog moždanog udara raste kako se smanjuje ukupni kolesterol (47-50).

Fizička aktivnost smanjuje rizik od nastanka i smrtnosti od moždanog udara (51). Odnos između tjelesne aktivnosti i moždanog udara može biti zbog povezanog sniženja krvnog tlaka, smanjenja dijabetesa i prekomjerne tjelesne mase (52). Prehrana također ima veliki utjecaj na smanjenje rizika pa je tako npr. unos soli povezan s povećanim rizikom od hipertenzije i AMU

(53-58), dok povećani unos kalija smanjuje rizik (59-62). Mediteranska prehrana ili prehrana bogata voćem i povrćem također smanjuju rizik (63-64).

Metabolički sindrom uključuje pretilost, dislipidemiju, prehipertenziju i predijabetes. Sjedilački način života pridonosi razvoju metaboličkog sindroma, a rizik od AIMU zbog ovog sindroma je dvostruko veći, s time da rizik raste kako se povećava broj komponenti u sindromu (65-66).

Pušenje cigareta ostaje jedan od glavnih čimbenika rizika za moždani udar te se procjenjuje da pridonosi oko 15% svih smrtnih slučajeva od moždanog udara godišnje (67).

Upala, detektirana povišenom razinom upalnih biomarkera, korelira s povećanim rizikom od moždanog udara. Budući da sama ateroskleroza ima izrazito upalni karakter, sa plakom koji sadrži aktivirane makrofage i upalne medijatore, povišene razine upalnih markera odražavaju uznapredovalu aterosklerozu ili vrlo aktivan oblik ateroskleroze (68). S druge strane, akutne infekcije mogu biti kratkoročni okidač za nastanak moždanog udara (69).

Framingham Stroke Risk Profile (FSRP) je stalno ažurirana, dobro poznata i naširoko korištena skala koja kombinira prediktore moždanog udara kao što su dob, sistolički krvni tlak, antihipertenzivna terapija, dijabetes, pušenje cigareta, hipertrofija lijeve klijetke putem elektrokardiograma i prisutnost kardiovaskularne bolesti (koronarna bolest srca, periferna vaskularna bolest, kongestivno zatajenje srca) i može se koristiti za procjenu 10-godišnjeg rizika od moždanog udara stratificiranog prema spolu (70-73).

1.3. Anatomija moždanih arterija

Moždane arterije opskrbljuju mozak krvlju te se dijele u dva sustava; unutarnja karotidna arterija opskrbljuje prednju moždanu cirkulaciju dok vertebralne arterije opskrbljuju stražnju moždanu cirkulaciju.

1.3.1 Prednja moždana cirkulacija

Zajednička karotidna arterija se grana na unutarnju i vanjsku karotidnu arteriju, dok se unutarnja karotidna arterija dijeli na:

- srednju cerebralnu arteriju (eng. *Middle Cerebral Artery, MCA*) koja opskrbljuje lateralne dijelove frontalnog, temporalnog i parijetalnog režnja te je često sijelo akutnog ishemijskog moždanog udara (74)
- prednju cerebralnu arteriju (eng. *Anterior Cerebral Artery, ACA*) koja opskrbljuje medijalne i superiorne dijelove frontalnog i parijetalnog režnja (75)
- prednju komunikantnu arteriju (eng. *Anterior Communicating Artery, AComA*) koja povezuje lijevu i desnu prednju moždanu arteriju te zajedno s njima formira Willisijev krug (76)

1.3.2. Stražnja moždana cirkulacija

Desna i lijeva vertebralna arterija izlaze iz potključnih arterija te se spajaju u bazilarnu arteriju (*Basilar Artery, BA*) koja se grana u dvije stražnje moždane arterije (*Posterior Cerebral Artery, PCA*) koje opskrbljuju okcipitalni režanj, donji dio temporalnog režnja te talamus (77).

Bazilarna arterija opskrbljuje moždano deblo i mali mozak ograncima gornje cerebelarne arterije (*Superior Cerebellar Artery, SCA*) i prednje donje cerebelarne arterije (*Anterior Inferior Cerebellar Artery, AICA*) (78). Stražnja komunikantna arterija (*Posterior Communicating Artery, PComA*) povezuje unutarnju karotidnu arteriju i stražnje cerebralne arterije, te zajedno s arterijama prednje moždane cirkulacije zatvara Willisijev krug (79).

1.3.3. Willisijev krug

Willisijev krug je arterijski „prsten“ na bazi mozga koji osigurava kolateralnu cirkulaciju u slučaju okluzije. Sastoji se od prednjih cerebralnih arterija (*ACA*), prednje komunikantne arterije (*ACoA*), unutarnjih karotidnih arterija (*ICA*), stražnjih komunikantnih arterija (*PCoA*), te stražnjih cerebralnih arterija (*PCA*) (80).

1.4. Patofiziologija akutnog ishemijskog moždanog udara

Uzrok ishemijskog moždanog udara je trombotski ili embolijski incident koji uzrokuje poremećaj protoka krvi u određeno područje mozga. U slučaju tromboze, krvni ugrušak se formira unutar same krvne žile u mozgu, najčešće na podlozi ateroskleroze, arterijske disekcije, fibromuskularne displazije ili upalnih uvjeta. S druge strane, embolijski moždani udar događa se kada ugrušci nastaju u drugim arterijama tijela te se oslobađaju i blokiraju protok u moždanoj arteriji (npr. iz karotide, iz srca kod pacijenata s atrijskim fibrilacijom) (81, 82).

1.4.1. Moždana autoregulacija

U fiziološkim uvjetima, protok krvi u moždanim arterijama reguliran je otporom unutar samih krvnih žila, koji korelira s njihovim promjerom. U uvjetima smanjenog protoka krvi u moždanim arterijama, dolazi do autoregulacijskog mehanizma vazodilatacije žila oslobađanjem vazoaktivnih supstanci što u konačnici povećava protok i volumen krvi (83). Međutim, u slučajevima poput ishemijskog moždanog udara, moždana autoregulacija se poremeti. Ako smanjenje perfuzije prevlada kompenzacijske mehanizme mozga, protok krvi se smanji.

Na početku ishemijskog događaja, dolazi do povećanja ekstrakcije kisika, a sa daljnjim smanjenjem protoka krvi, aktiviraju se dodatni mehanizmi. Nadalje dolazi do inhibicije sinteze proteina (što se događa kada protok krvi padne ispod 50 mL/100g/min). Daljnjim padom protoka ispod 25 mL/100g/min značajno se smanjuje iskorištavanje glukoze i počinje anaerobna glikoliza što u konačnici dovodi do acidoze tkiva zbog nakupljanja mliječne kiseline.

Kada protok krvi padne ispod 10 do 12 mL/100g/min dolazi do narušavanja homeostaze ionskih mebrana te dolazi do infarkta (84).

1.4.2. “Core” i “penumbra”

Područje mozga koje opskrbljuje samo jedna moždana arterija će u uvjetima ishemijskog moždanog udara završiti u infarktu (“core”) (85). U okolnom području *core-a* nalazi se područje moždanog tkiva koje se naziva “ishemijska penumbra” u kojoj se održava protok krvi preko kolateralne cirkulacije. Međutim, progresijom samog infarkta, dolazi do edema mozga te se posljedično područje penumbre smanjuje.

Normalna moždana perfuzija mozga iznosi oko 50 mL/100g/min. Infarkt moždanih stanica se događa kada moždana perfuzija padne ispod 30% te vrijednosti (<15 mL/100g/min). U područjima mozga gdje je perfuzija smanjena, ali i dalje održana iznad 30%, moždano tkivo je u ishemiji, ali ne infarktu što upućuje na važnost terapije revaskularizacije (86-88).

1.5. Klinička prezentacija akutnog moždanog udara

1.5.1. Akutni moždani udar srednje moždane arterije

Srednja moždana arterija je najčešće zahvaćena arterija u akutnom ishemijskom moždanom udaru. Sama arterija krvlju opskrbljuje veliko područje mozga, dio bazalnih ganglija i *capsule interne* (89). AMU ove arterije se tipično prezentira kontralateralnom hemiparezom, paralizom lica i gubitkom osjeta u licu i rukama, a ponekad su zahvaćeni i donji ekstremiteti (89). Mogući simptomi su i:

- dizartrija: otežan govor zbog slabosti facijalne muskulature (najteži oblik je anartrija kada pacijent ne može govoriti)
- zanemarivanje: kada pacijent “ignorira” hemisferu zbog nemogućnosti vida
- gubitak vidnog polja
- afazija: nemogućnost govora ili razumijevanja govora

1.5.2. Akutni ishemijski moždani udar prednje moždane arterije

Prednja moždana arterija je rijetko zahvaćena ishemijskim moždanim udarom zbog dobre kolateralne opskrbe. Klinička prezentacija uključuje kontralateralne senzorne i motorne deficite u donjim udovima, dok su lice i gornji udovi pošteđeni (90).

1.5.3. Akutni ishemijski moždani udar stražnje moždane arterije

Infarkti stražnje moždane arterije dijele se ovisno o tome koji je segment arterije zahvaćen. Ako su zahvaćeni proksimalni segmenti, simptomi su vezani sa disfunkcijom talamusa (hipersomnolencija, kognitivni poremećaji, hipoestezija, ataksija).

Veći infarkti koji zahvaćaju duboke strukture mogu dovesti do hemisenzornog gubitka i hemipareze zbog zahvaćenosti talamusa i susjedne unutarnje kapsule. Infarkti koji zahvaćaju distalnije segmente arterije prezentiraju se uglavnom kontralateralnom homonimnom hemianopsijom. U slučaju obostranog *PCA* infarkta, pacijent se može prezentirati sa amnezijom i kortikalnom sljepoćom (91-92).

1.5.4. Infarkt u stražnjoj moždanoj cirkulaciji

Pacijenti s infarktom u ovom području prezentiraju se ataksijom, vrtoglavicom, povraćanjem, orofaringealnom disfunkcijom, deficitima vidnog polja te abnormalnim okulomotornim statusom (93-94).

1.6. Dijagnoza akutnog ishemijskog moždanog udara

1.6.1. Klinički testovi za dijagnosticiranje moždanog udara

NIHSS ljestvica (National Institutes of Health Stroke Scale) (95) je standardizirani alat koji koriste zdravstveni radnici za procjenu poremećaja neurološke funkcije kod pacijenata s moždanim udarom. Ljestvica se sastoji od procjene 11 stavki koje ispituju različite neurološke funkcije:

- Razina svijesti – pacijentova sposobnost reagiranja, sposobnost odgovaranja na pitanja i izvršavanja jednostavnih naredbi.
- Najbolji pogled – Sposobnost voljnog pomicanja očiju
- Vidno polje – Provjera gubitka vida (hemianopsija)
- Paraliza lica – Promatranje pokreta i simetrije lica
- Motorička funkcija (ruka) – Snaga u obje ruke.
- Motorička funkcija (noga) – Snaga u obje noge
- Ataksija udova – Koordinacija pokreta udova
- Senzorna funkcija – Odgovor na bol ili dodir
- Jezik – Sposobnost imenovanja predmeta, opisivanja slike i tečnog govora
- Dizartrija – jasnoća govora
- Zanemarivanje – Sposobnost prepoznavanja podražaja na obje strane tijela

Svaka od ovih 11 stavki boduje se od 0 (normalna funkcija) do 4 (teško oštećenje), s maksimalnim ukupnim rezultatom od 42.

Prema ovoj bodovnoj skali procjenjuje se stupanj moždanog udara te se dijeli na:

- 0–4 boda: *minor stroke* (manji moždani udar)
- 5-15 bodova: *moderate stroke* (srednji/umjereni moždani udar)
- 16-20 bodova: *moderate to severe stroke* (umjereni do teški moždani udar)
- 21-42 boda: *severe stroke* (teški moždani udar)

Prednost ove skale je brzo vrijeme ispunjavanja i olakšana komunikacija između članova tima, međutim ima nisku osjetljivost za moždani udar u stražnjoj cirkulaciji (96)

1.6.2. Radiološka dijagnostika moždanog udara

Kompjutorizirana tomografija (CT) je najčešća radiološka metoda za dijagnostiku akutnog moždanog udara (zbog njene dostupnosti i brzine samog pregleda) (97) te visoko osjetljiva metoda za detekciju intracerebralnog krvarenja. Međutim, u prvim satima ishemijskog moždanog udara, osim hiperdenznog prikaza arterija što može upućivati na akutni ugrušak, moždani parenhim je najčešće uredan (98). Rani znakovi ishemijskih promjena poput gubitka diferencijacije sive i bijele tvari ili „brisanja“ kortikalnih sulkusa vidljivi su samo u oko 30% pacijenata s ishemijskim udarom u prednjoj moždanoj cirkulaciji (98) te u 60% pacijenata unutar šest sati od nastanka simptoma (99).

ASPECTS ljestvica (*The Alberta Stroke Program Early CT Score*) je polukvantitativna skala koja se koristi pri analizi ranih ishemijskih promjena kod akutnog moždanog udara s okluzijom srednje cerebralne arterije na nativnom CT-u mozga (100). Meta-analiza pet velikih studija objavljena u 2015. godini dokazala je učinkovitost mehaničke trombektomije u pacijenata s ASPECTS skorom većim od 6, stoga se ASPECTS 6-10 smatra markerom malog volumena infarkta i snažnim prediktorom povoljnog kliničkog ishoda nakon mehaničke trombektomije (101).

Kompjutorizirana tomografija angiografija (CTA) je pretraga s primjenom intravenskog kontrastnog sredstva te služi za identifikaciju tromboze ili okluzije krvne žile. *Maximum intensity projection (MIP) images* i 3D rekonstrukcije se koriste za brzu detekciju stenoza arterija i duljinu ugruška (102-103).

Kompjutorizirana tomografija perfuzija (CTP) (104) je također pretraga pri kojoj se ubrizguje kontrast u perifernu venu te se potom ponavlja CT mozga pri čemu se detektira kontrastna opacifikacija moždanog parenhima (koja korelira perfuziji krvi).

CTP je sposoban mjeriti različite parametre perfuzije mozga:

- cerebralni volumen krvi (*cerebral blood volume, CBV*); ukupni volumen krvi u jedinici volumena mozga, što uključuje krv u arterijama, arteriolama, kapilarama, venulama i venama
- cerebralni protok krvi (*cerebral blood flow, CBF*); volumen krvi koji se kreće kroz određenu jedinicu volumena mozga po jedinici vremena
- srednje prolazno vrijeme (*median transit time, MTT*); prosječno vrijeme prolaska krvi kroz područje mozga, a izračunava se po formuli $MTT = CBV / CBF$
- vrijeme do vršnog prolaznog vremena (*time to peak, TTP*); vrijeme u kojem kontrastno sredstvo dosegne maksimalnu koncentraciju u određenom dijelu mozga
- vrijeme do maksimuma (*T max*) – parametar koji pokazuje odgođeni dolazak kontrastnog sredstva u tkivo mozga

„Ishemijski core“ je područje mozga u kojem je došlo do smrti neurona (perfuzija <10-12 ml/100g/min), dok se oko njega nalazi područje „penumbre“ (sa vrijednostima perfuzije 10-20 ml/100g/min). U „penumbri“ neuroni su disfunkcionalni, ali mogu biti spašeni povećanjem perfuzije. „Oligemija“ je daljnje okolno područje koje je u blagoj hipoperfuziji, ali s održanom funkcijom neurona (105). Na CTP-u "ishemijska penumbra" smatra se područjima očuvane CBF i CBV, ali povećanog MTT, TTP ili Tmax oko "core infarkta". Ishemija se detektira kao područje sa produljenim vremenom Tmax (>6 sekundi) (104).

Magnetska rezonanca (MR) ima veću osjetljivost detekcije ishemije, izrazito kod manjih moždanih udara (106). Kombinacijom različitih sekvenci može se odrediti približno vrijeme nastanka moždanog udara (107). Brzi MR protokoli za AIMU uključuju DWI (*diffusion-weighted imaging*), TOF-MR angiografiju intrakranijalnih arterija (*time-of-flight*), FLAIR (*T2 fluid attenuated inversion recovery*) i sekvencu osjetljivu na krv (*gradient recalled echo GRE* ili *susceptibility-weighted imaging SWI*) (108).

1.6.3. Evaluacija pacijenata nakon moždanog udara

Modificirana Rankin skala (*The Modified Rankin Scale, mRS*) (109-111) je skala koja se koristi za kvantifikaciju funkcionalnog oporavka pacijenata nakon neuroloških zbivanja (moždani udar, gliomi, traumatska ozljeda glave). Skala se sastoji od 7 točaka (od 0 do 6) kako slijedi:

0 – pacijent bez simptoma

1 - bez značajnog invaliditeta unatoč simptomima; sposoban obavljati sve uobičajene aktivnosti

2 - lagani invaliditet; nije u stanju obavljati sve prethodne aktivnosti, ali je u stanju brinuti o vlastitim potrebama bez tuđe pomoći

3 - umjereni invaliditet; pacijent zahtijeva pomoć, ali može hodati bez pomoći druge osobe

4 - srednje teška invalidnost; pacijent ne može hodati bez pomoći i ne može se brinuti o vlastitim tjelesnim potrebama bez tuđe pomoći

5 - teški invaliditet; pacijent vezan za krevet, inkontinentan i zahtijeva stalnu njegu i pažnju

6 - smrt

1.7. Kolateralna cirkulacija u akutnom moždanom udaru

Kolaterale su krvne žile koje opskrbljuju hipoperfundirano područje mozga. Dijele se u dvije skupine: ekstrakranijalne koje predstavljaju anastomoze između intrakranijalnih i ekstrakranijalnih krvnih žila (poglavito ogranci vanjske karotidne arterije: facijalna arterija, maksilarna arterija, srednja meningealna arterija te okcipitalna arterija), dok intrakranijalne kolaterale uključuju arterije Willisijevoga kruga, leptomeningealne anastomoze, oftalmičku arteriju te duralne arterije (112-113).

Pri nastanku akutne okluzije moždane arterije ugruškom, na samom mjestu okluzije nastaje gradijent tlaka koji usmjerava protok krvi u različite segmente Willisijevog kruga, a sve u svrhu opskrbe krvlju moždane arterije na strani okluzije (114). Aktivacija kolateralnog sustava se dijeli na ranu aktivaciju koja uključuje arterije Willisijevog kruga, koje se smatraju primarnim kolateralama, dok se kasnije regrutira oftalmička arterija i leptomeningealne arterije, koje se smatraju sekundarnim kolateralama (112-116).

U slučaju okluzije arterije na razini proksimalnije od Willisijevog kruga (okluzija karotidne arterije u prednjoj cirkulaciji), kolateralni protok se održava putem prednje cerebralne arterije (*ACA*) i prednje komunikantne arterije (*ACoA*). Protoku također doprinose i stražnje komunikantne arterije koje mogu osigurati kolateralni protok krvi prema prednjoj i stražnjoj cirkulaciji (112-116).

Tijekom okluzije bazilarne arterije, stražnje komunikantne arterije (*PCoA*) preusmjeravaju protok krvi kroz bazilarnu bifurkaciju, stražnje cerebralne arterije (*PCA*) i gornje cerebelarne arterije (*SCA*) (117).

1.8. Liječenje akutnog moždanog udara

1.8.1. Medikamentno liječenje

Intravenska tromboliza (IVT) je dio standardnog liječenja pacijenata s akutnim moždanim udarom više od tri desetljeća (118). Većina trombolitičkih lijekova koji se koriste u svakodnevnoj praksi otapaju ugruške aktiviranjem plazminogena. Time se stvara plazmin koji je glavni proteolitički enzim sposoban razbiti poprečne veze između molekula fibrina koje osiguravaju strukturni integritet ugruška (119). Učinkovitost trombolitičke terapije dokazana je 1995. godine u randomiziranoj kliničkoj studiji u kojoj su uspoređeni pacijenti liječeni intravenskom trombolizom unutar 3 sata od nastanka neurološkog deficita sa pacijentima koji su primili placebo. IVT je pokazala 50%-tno povećanje omjera pacijenata koji su imali *Modified Rankin Scale Score* jednak ili manji od 1 (120). 2008. publicirana je RCT studija koja je utvrdila učinkovitost intravenske trombolize i u vremenskom okviru od 3 do 4.5 sata od nastanka simptoma (121).

Apsolutne kontraindikacije za njenu primjenu uključuju: akutno intrakranijalno krvarenje, anamnestički podatak o ranijem ICH, teška nekontrolirana hipertenzija (sistolički tlak >185 mmHg ili dijastolički tlak >110 mmHg), trombocitopenija, poremećaji koagulacije, korištenje direktnih inhibitora trombina poput dabigatrana ili argatrobana, inhibitora Xa, te teška hipo- (< 2.7 mmol/L) ili hiperglikemija (22.2 mmol/L).

Relativne kontraindikacije za primjenu intravenske trombolize uključuju visoku životnu dob (> 75 godina), blažu kliničku sliku neurološkog deficita ili kliničku sliku koja se poboljšava, izrazito tešku kliničku sliku (NIHSS >20) zbog visokog rizika od hemoragijske tranzicije, pacijente s velikom operacijom u anamnezi unutar 14 dana od nastanka akutnog moždanog udara, nedavno gastrointestinalno ili genitourinarno krvarenje, nedavni akutni srčani udar, demenciju i strukturalne lezije središnjeg živčanog sustava (122).

1.8.2. Endovaskularno liječenje

Mehanička trombektomija je danas glavna metoda liječenja akutnog ishemijskog moždanog udara uzrokovanog okluzijom velike krvne žile. To je *image-guided* procedura pri kojoj se ugrušak uklanja pomoću različitih endovaskularnih uređaja (123).

Niz velikih multicentričkih studija dokazao je učinkovitost ove metode i njenu prednost pred intravenskom trombolizom koja je do tada bila „*best medical treatment*“. Studije poput MR CLEAN (2015), ESCAPE (2015), THE EXTEND IA (2015), SWIFT PRIME (2015) i REVASCAT (2015) pokazale su da pacijenti liječeni mehaničkom trombektomijom nakon primjene intravenske trombolize postižu veći postotak povoljnog funkcionalnog oporavka (*Modified Rankin Scale Score 0-2*) u usporedbi sa pacijentima koji su primili samo intravensku trombolizu (124-128).

Daljnje studije su pokazale učinkovitost mehaničke trombektomije i u pacijenata kojima je vrijeme od početka neuroloških simptoma do dolaska u primarni centar za liječenje moždanog udara („*onset to door*“) dulje od 6 sati čime je „vremenski prozor“ u kojem se ona može napraviti produljen čak do 24 sata (129-132).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su bili utvrditi utjecaj primarnih (arterije Willisijevog kruga; prednja komunikantna arterija ili stražnja komunikantna arterija na strani okluzije) i sekundarnih kolaterala (leptomeningealne arterije) na stupanj funkcionalnog oporavka pacijenata 3 mjeseca nakon akutnog moždanog udara.

Sporedni ciljevi istraživanja bili su ispitati utjecaj primarnih i sekundarnih kolataterala na:

1. postotak uspješne rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji
2. incidenciju postproceduralnih komplikacija
3. volumen ishemije na kontrolnom CT-u mozga 24h nakon mehaničke trombektomije.

Glavne hipoteze istraživanja su:

1. Stupanj razvijenosti kolateralne cirkulacije ne utječe na postotak uspješne rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji.
2. Postoje razlike u volumenu ishemije utvrđene kontrolnim snimanjem CT-a mozga između pacijenata s razvijenim kolateralnim sustavom i pacijenata bez razvijenog kolateralnog sustava.
3. Pacijenti s razvijenim kolateralnim sustavom imaju bolji stupanj funkcionalnog oporavka nakon moždanog udara od pacijenata bez razvijenog kolateralnog sustava.

3. MATERIJALI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo istraživanje je osmišljeno i provedeno na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Prema vrsti istraživanja, ovo je monocentrično istraživanje slučajeva i kontrola. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split (Ur.broj: 2181-147-0106/LJ.Z.-23-02, klasa: 500-03/23-01-212), a istraživanje je provedeno slijedeći smjernice Helsinske deklaracije, Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 158 pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom u prednjoj cirkulaciji koji su liječeni mehaničkom trombektomijom na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split između 1. siječnja 2021. i 1. srpnja 2023. godine.

Kriteriji uključivanja pacijenata u studiju:

- pacijenti stariji od 18 godina
- pacijenti koji su došli na Hitni neurološki prijem unutar 6 sati od nastupa neuroloških simptoma
- pacijenti kojima je radiološkim metodama potvrđena okluzija velike krvne žile u prednjoj moždanoj cirkulaciji
- pacijenti koji su bili funkcionalni neovisni prije akutnog moždanog udara (Modificirana Rankin skala 0-2)

Kriteriji isključivanja pacijenata iz studije:

- pacijenti s akutnim ishemijskim moždanim udarom uzrokovanim disekcijom unutarnje karotidne arterije
- pacijenti s akutnim ishemijskim moždanim udarom u stražnjoj cirkulaciji
- pacijenti s nepotpunim radiološkim podacima

U prvom istraživanju ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na prisutnost prednje i stražnje komunikantne arterije (primarne kolaterale) (108 pacijenata sa prisutnom prednjom i/ili stražnjom komunikantnom arterijom) i 54 pacijenta s odsutnom prednjom i stražnjom komunikantnom arterijom.

U drugom istraživanju svim pacijentima analizirane su i sekundarne kolaterale (leptomeningealne arterije) te su podijeljeni u tri skupine kako slijedi:

- grupa 1 je uključivala pacijente koji nisu imali prisutnu prednju i/ili stražnju komunikantnu arteriju te su imali nizak TAN score na CT angiografiji
- grupa 2 je uključivala pacijente koji su imali prisutnu prednju i/ili stražnju komunikantnu arteriju i nizak TAN score ili odsutnu prednju i/ili stražnju komunikantnu arteriju i visok TAN score
- grupa 3 je uključivala pacijente koji su imali prisutnu prednju i/ili stražnju komunikantnu arteriju te visok TAN score sekundarnih kolaterala.

3.3. Postupci

3.3.1. Anamneza, klinički pregled

Svim ispitanicima uključenima u istraživanje pri dolasku na Hitni neurološki prijem uzeli su se detaljni anamnestički podaci, klinički pregled te su izvršena mjerenja sistoličkog i dijastoličkog tlaka.

Svim pacijentima izračunat je NIHSS score pri dolasku, zabilježeno je vrijeme od početka neuroloških simptoma do dolaska na Hitni neurološki prijem („onset to door“), vrijeme od dolaska na HNP do početka mehaničke trombektomije („door to needle“) te vrijeme od početka neuroloških simptoma do početka mehaničke trombektomije („onset to puncture“).

3.3.2. Radiološka dijagnostika

Nakon kliničkog pregleda te postavljene sumnje na akutni moždani udar, pacijenti su podvrgnuti standardiziranom protokolu za dijagnosticiranje akutnog moždanog udara koji uključuje CT mozga bez kontrasta, CT angiografiju krvnih žila vrata i mozga te CT perfuziju. Pri analizi primarnih kolaterala, primijenili smo sljedeće kriterije pri uključivanju pacijenata u skupinu sa razvijenim primarnim kolateralama:

- prisutna prednja komunikantna arterija uz prisutan ipsilateralni A1 segment
- prisutna stražnja komunikantna arterija na strani okluzije moždane arterije
- prisutna prednja komunikantna arterija uz prisutan ipsilateralni A1 segment te prisutna stražnja komunikantna arterija na strani okluzije moždane arterije

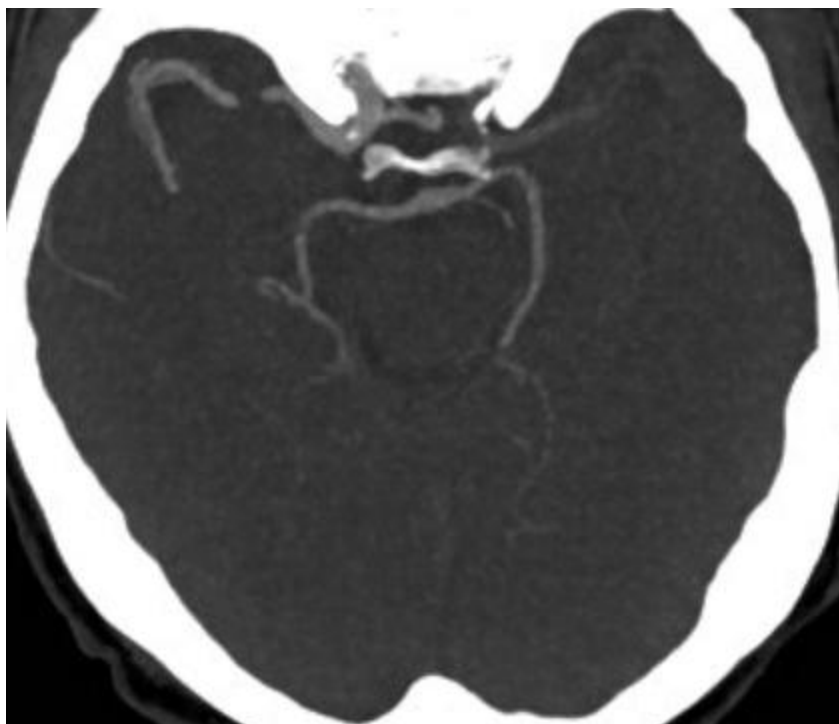
Sljedeće kriterije smo koristili pri uključivanju pacijenata u skupini bez razvijenih primarnih kolaterala:

- odsutna prednja komunikantna arterija
- odsutna stražnja komunikantna arterija na strani okluzije moždane arterije
- prisutna prednja komunikantna arterija uz aplaziju A1 segmenta na strani okluzije

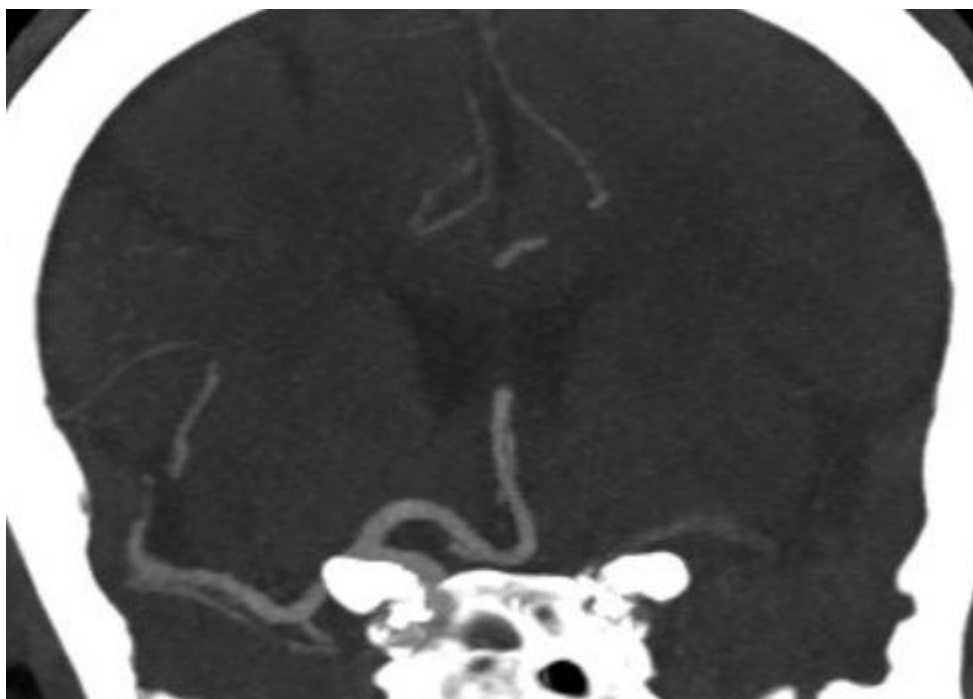
Analiza leptomeningealnih arterija kao sekundarnih kolaterala napravljena je prema uzoru na Tan klasifikaciju (133) koja koristi skalu od 0 do 3 kako slijedi:

- Tan 0: odsutnost opacifikacije moždanih arterija distalno od mjesta okluzije
- Tan 1: opacifikacija moždanih arterija distalno od mjesta okluzije, ali $\leq 50\%$ teritorija okludirane krvne žile
- Tan 2: opacifikacija moždanih arterija $> 50\%$ u teritoriju okludirane krvne žile
- Tan 3: 100%-tna opacifikacija moždanih arterija distalno od okludirane krvne žile

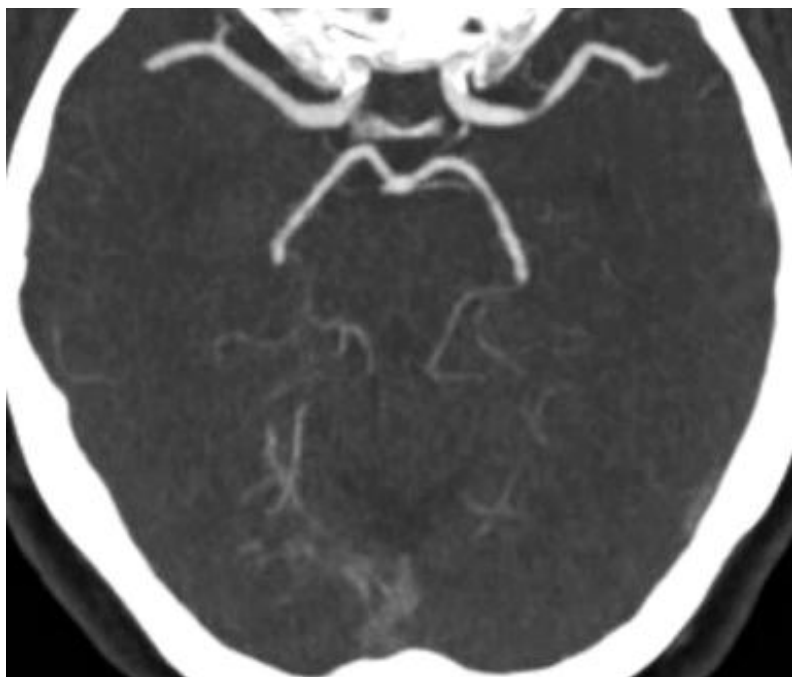
Slike su prikazane prema odobrenju Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (klasa 500-03/23-01/212, ur.broj 2181-147/01-06/LJ.Z.-25-04).



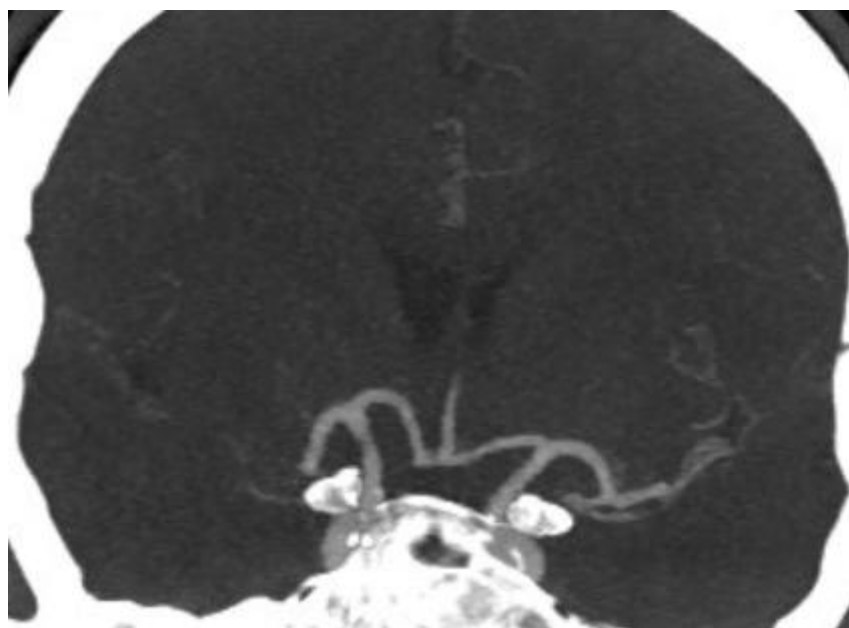
Slika 1. CT angiografija pacijenta s okluzijom M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije i TAN 0 stupnjem sekundarnih kolaterala, aksijalni presjek



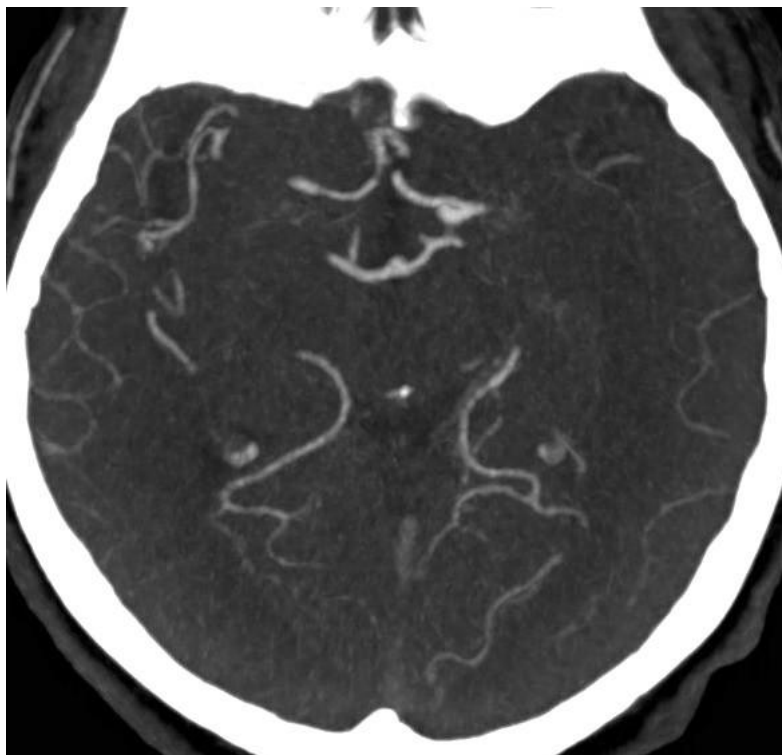
Slika 2. CT angiografija pacijenta s okluzijom M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije i TAN 0 stupnjem sekundarnih kolaterala, koronarni presjek



Slika 3. CT angiografija pacijenta s okluzijom M2 segmenta desne srednje moždane arterije i TAN 1 stupnjem sekundarnih kolaterala, aksijalni presjek



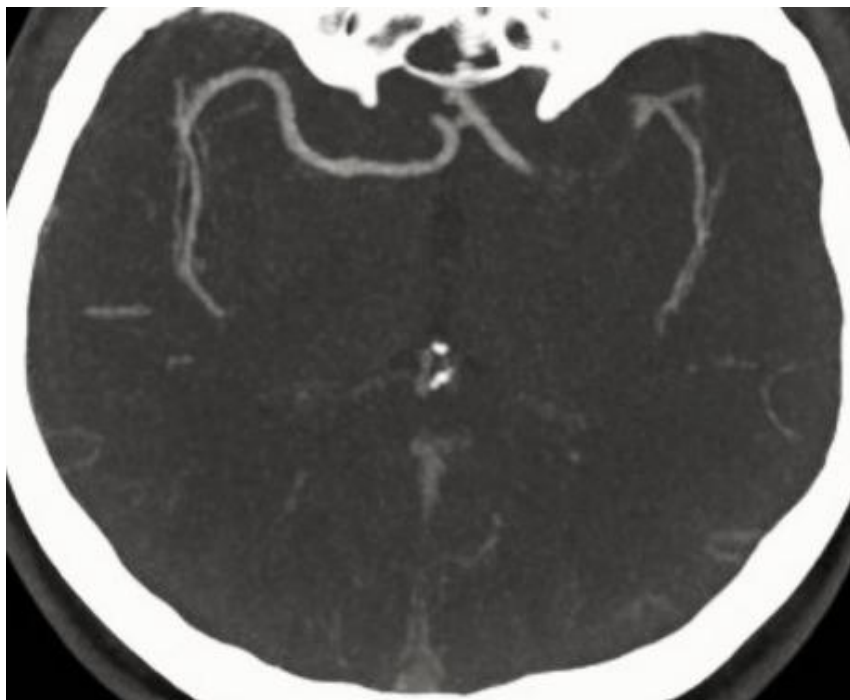
Slika 4. CT angiografija pacijenta s okluzijom M2 segmenta desne srednje moždane arterije i TAN 1 stupnjem sekundarnih kolaterala, koronarni presjek



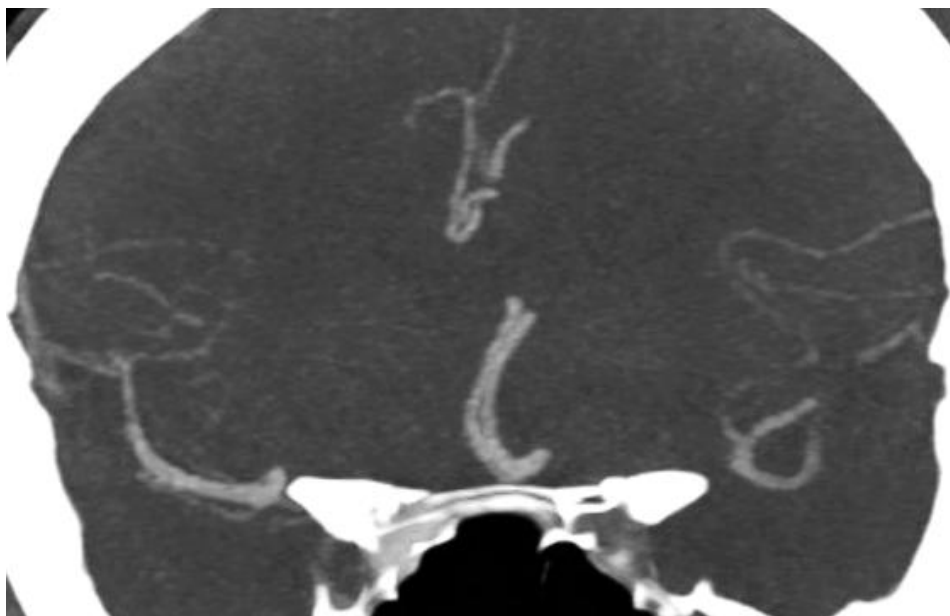
Slika 5. CT angiografija pacijenta s okluzijom M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije i TAN 2 stupnjem sekundarnih kolaterala, aksijalni presjek



Slika 6. CT angiografija pacijenta s okluzijom M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije i TAN 2 stupnjem sekundarnih kolaterala, koronarni presjek



Slika 7. CT angiografija pacijenta s okluzijom M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije i TAN 3 stupnjem sekundarnih kolaterala, aksijalni presjek



Slika 8. CT angiografija pacijenta s okluzijom M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije i TAN 3 stupnjem sekundarnih kolaterala, koronarni presjek

Svim pacijentima analizirali smo sljedeće radiološke podatke:

- lokalizacija ugruška
- korištena metoda pri postupku mehaničke trombektomije
- stupanj rekanalizacije okludirane krvne žile (TICI skala)
- volumen ishemije na kontrolnom CT-u mozga
- volumen penumbre
- volumen core-a
- *mismatch ratio*
- broj pokušaja aspiracije na mehaničkoj trombektomiji

Kod analize volumena ishemije na kontrolnom CT-u mozga snimljenom 24 sata nakon mehaničke trombektomije, primjenili smo sljedeću ljestvicu:

0: pacijenti bez ishemijske lezije

1: pacijenti s malom ishemijskom lezijom

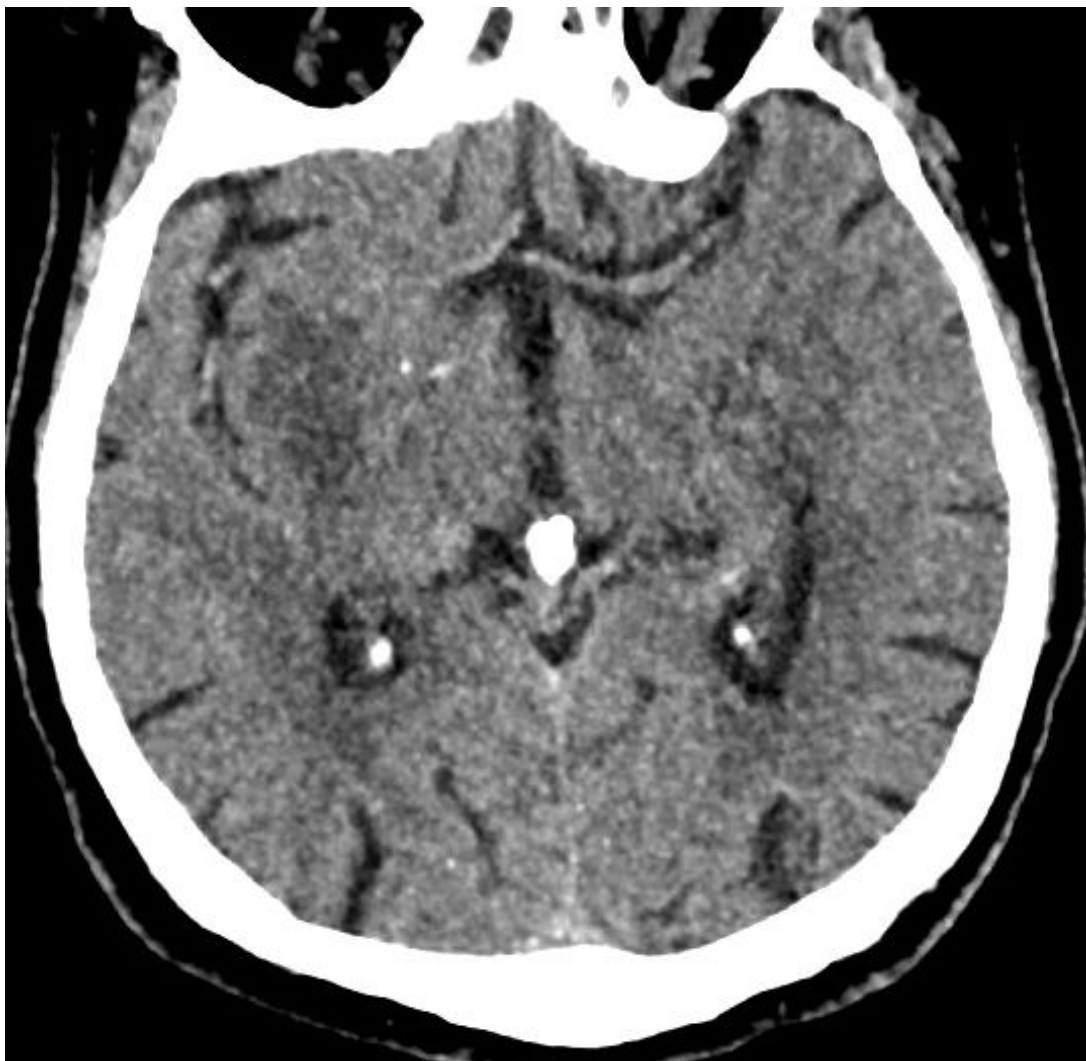
2: pacijenti s ishemijskom lezijom koja zahvaća manje od 50% vaskularnog teritorija okludirane žile

3: pacijenti s ishemijskom lezijom koja zahvaća više od 50% vaskularnog teritorija zahvaćene žile.

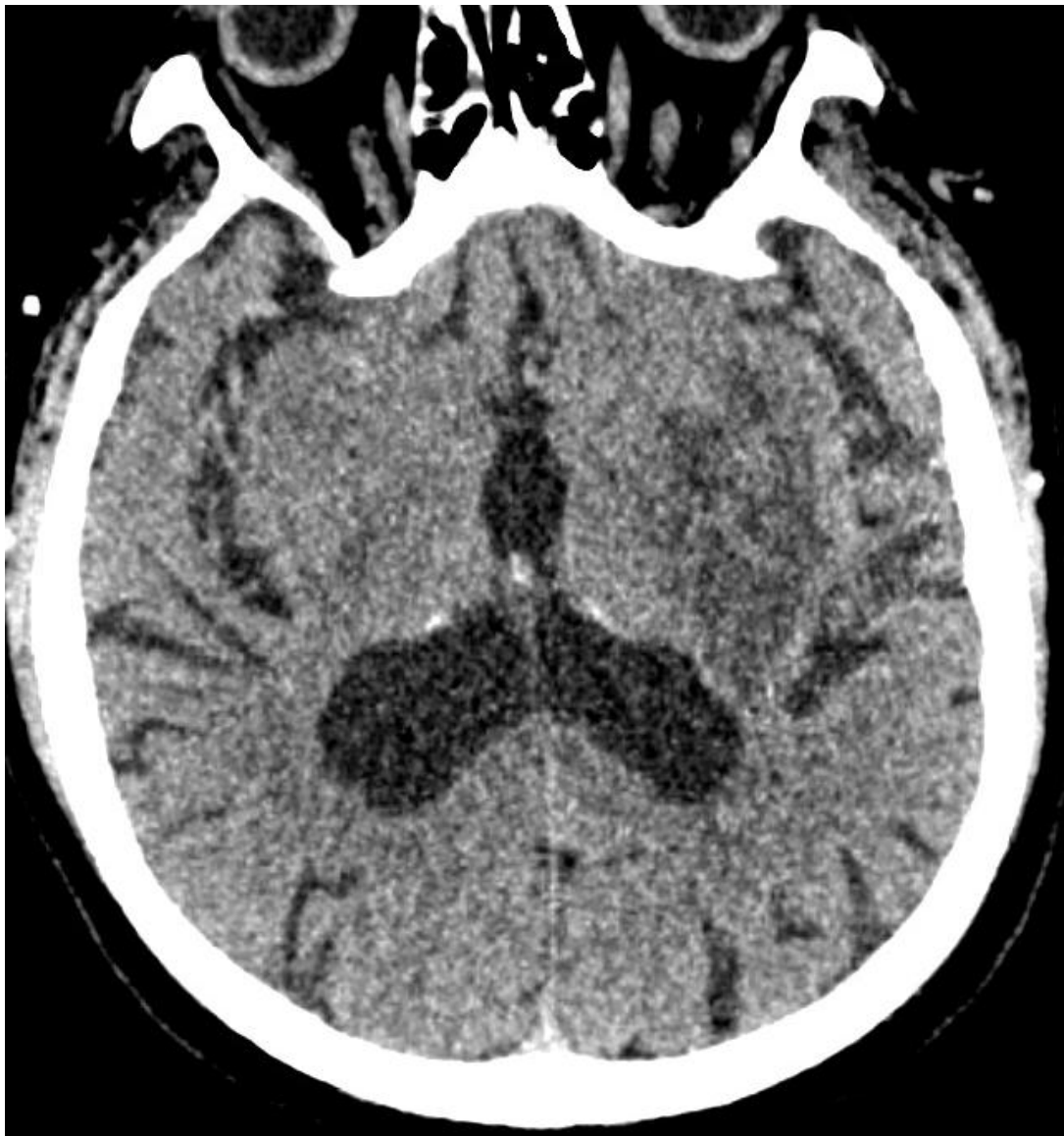
Slike su prikazane prema odobrenju Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (klasa 500-03/23-01/212, ur.broj 2181-147/01-06/LJ.Z.-25-04).



Slika 9. Kontrolni CT mozga pacijenta 24 sata nakon mehaničke trombektomije M1 segmenta lijeve moždane arterije, bez ishemijske lezije (stupanj 0)



Slika 10. Kontrolni CT mozga pacijenta 24 sata nakon mehaničke trombektomije M1 segmenta desne srednje moždane arterije, mala ishemijska lezija (stupanj 1)



Slika 11. Kontrolni CT mozga pacijenta 24 sata nakon mehaničke trombektomije M1 segmenta lijeve srednje moždane arterije; ishemijska lezija koja zahvaća <50% opskrbnog područja srednje moždane arterije (stupanj 2)



Slika 12. Kontrolni CT mozga pacijenta 24 sata nakon mehaničke trombektomije M1 segmenta desne srednje moždane arterije; ishemijska lezija koja zahvaća >50% opskrbnog područja srednje moždane arterije (uz hemoragijsku tranziciju i subfalcinu hernijaciju) (stupanj 3)

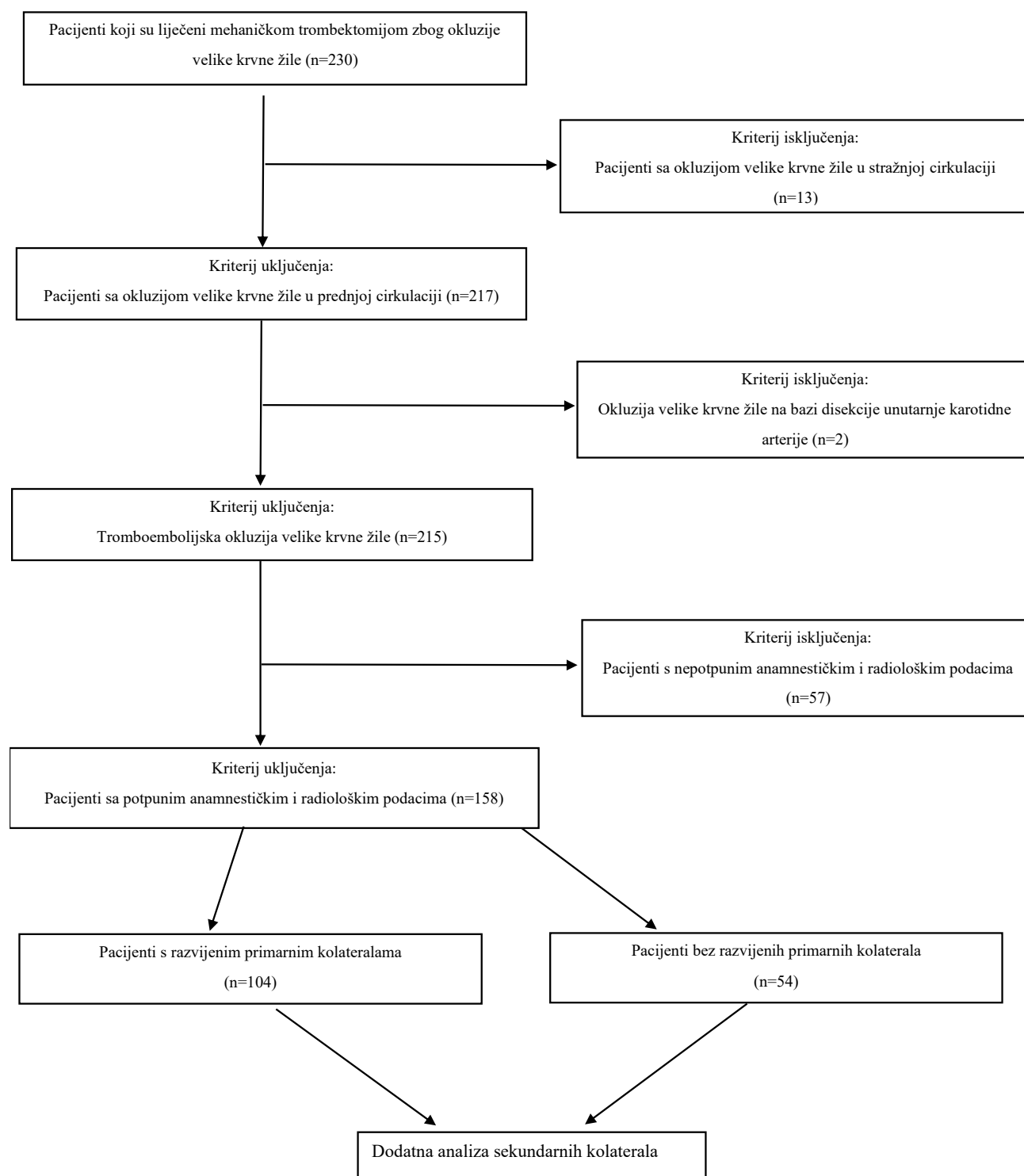
3.3. Statistički podaci

Normalnost podataka procijenjena je Shapiro-Wilkovim testom. U slučajevima parametrijske distribucije, numerički podaci opisani su srednjim vrijednostima i standardnim odstupanjima (SD), te s medijanom i interkvartilnim rasponima (IQR) u slučajevima neparametrijske distribucije. Podaci o kategorijama opisani su brojevima i postocima. Za usporedbu dvije skupine, korišten je hi-kvadrat test za kategoričke podatke, T-test za parametrijske numeričke podatke i Mann–Whitneyjev U test za neparametrijske numeričke podatke. Multivarijantna analiza provedena je pomoću linearne ili logističke regresije. Kao mjera statističkih dokaza korišten je R^2 ili Tjurov R^2 , omjer dokaza (ER) temeljen na razlici u Akaiake informacijskom kriteriju (ΔAIC) i P vrijednostima. Kao mjera nesigurnosti procjena korišteni su intervali pouzdanosti od 95%, procijenjeni su maksimalnom vjerojatnošću. P -vrijednosti su interpretirane prema ASA izjavi o p -vrijednostima.

4. REZULTATI

Dijagram tijeka istraživanja koji pokazuje uključujuće i isključujuće parametre pri odabiru pacijenata koje smo uključili u naša istraživanja.

Slika 13. Dijagram tijeka istraživanja



4.1. Rezultati prvog istraživanja

Ova retrospektivna studija obuhvatila je ukupno 158 pacijenata s akutnim ishemijskim moždanim udarom u prednjoj cirkulaciji. Prva skupina je uključivala pacijente s prisutnim primarnim kolateralama ($n = 104$), dok je druga skupina uključivala pacijente s odsutnim primarnim kolateralama ($n = 54$). Obje skupine pacijenata su imale sličan medijan dobi (76,5 naspram 78,5, $P = 0,657$). Druge osnovne karakteristike ove dvije skupine pacijenata također su bile usporedive, bez značajne razlike (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovne karakteristike pacijenata

Parametri	Pacijenti sa prisutnim primarnim kolateralama ($n=104$)	Pacijenti s odsutnim primarnim kolateralama ($n=54$)	<i>P</i> -vrijednost
Dob, godine (median, interkvartilni raspon)	78.5 (71-83)	76.5 (67-84)	0.657*
Žene (n, %)	65 (62.5%)	33 (61.1%)	0.865 [†]
Arterijska hipertenzija (n, %)	71 (68.3%)	39 (73.2%)	0.710 [†]
Šećerna bolest (n, %)	24 (23%)	11 (20.3%)	0.839 [†]
Fibrilacija atrijske (n, %)	51 (49%)	33 (61.1%)	0.169 [†]
Antiagregacijska/ antikoagulantna terapija (n, %)	34 (32.7%)	26 (48.1%)	0.082 [†]
NIHSS pri dolasku (median, interkvartilni raspon)	15 (14-17)	15 (11.5-17)	0.397*
Sistolički krvni tlak (median, interkvartilni raspon)	140 (130-170)	145 (120-162.5)	0.576*
Dijastolički krvni tlak (median, interkvartilni raspon)	80 (70-95)	80 (70-90)	0.406*
Intravenska tromboliza (n, %)	25/38 (65.8%)	13/19 (68.4%)	0.844 [†]
Hemoragija na kontrolnom CT-u mozga (n, %)	21 (20.2%)	15 (27.7%)	0.322 [†]

* Mann–Whitney test

[†] Fischer's exact test

NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje

CT = kompjutorizirana tomografija

U obje skupine najčešće mjesto okluzije bio je M1 segment srednje moždane arterije (73,1% pacijenta sa prisutnim primarnim kolateralama i 63% u pacijenata s odsutnim primarnim kolateralama) (Tablica 2).

Tandem okluzija bila je najrjeđi oblik okluzije (1% u pacijenata s prisutnim primarnim kolateralama, 1,9% u pacijenata s odsutnim primarnim kolateralama).

Aspiracijski kateter bio je najčešći uređaj korišten tijekom mehaničke trombektomije (67,3% vs 68,5%).

Stope neuspješnih mehaničkih trombektomija zbog teške anatomije luka aorte ili opsežnih kalcificiranih plakova na mjestu uboda bile su slične u obje skupine (15,4% vs 22,2%). Uspješna reperfuzija (mTICI 2B, 2C i 3) postignuta je u 71,1% pacijenata sa prisutnim primarnim kolateralama (mTICI 3 u 60,6%) te u 61,1% pacijenata s odsutnim primarnim kolateralama (mTICI 3 u 50% pacijenata).

Tablica 2. Ishodi moždanog udara

Parametri	Pacijenti s prisutnim primarnim kolateralama (n=104)	Pacijenti s odsutnim primarnim kolateralama (n=54)
Lokalizacija ugruška		
M1 segment	76/104 (73.1%)	34/54 (63%)
M2 segment	12/104 (11.5%)	3/54 (5.5%)
T-okluzija	15/104 (14.4%)	16/54 (29.6%)
Tandem okluzija	1/104 (1%)	1/54 (1.9%)
Endovaskularna tehnika		
Aspiracijski kateter	70/104 (67.3%)	37/54 (68.5%)
Aspiracijski kateter i stent retriever	18/104 (17.3%)	5/54 (9.3%)
Neuspješno postavljanje materijala	16/104 (15.4%)	12/54 (22.2%)
Uspješna rekanalizacija na MT		
TICI 2B-3 (n, %)	74/104 (71.1%)	33/54 (61.1%)
TICI 3 (n, %)	63/104 (60.6%)	27/54 (50%)
Ishemijska lezija na kontrolnom CT-u		
Bez ishemijske lezije	14/103 (13.6%)	6/54 (11.1%)
Mala ishemijska lezija	46/103 (44.7%)	15/54 (27.8%)
Ishemijska lezija koja zahvaća <50% teritorija	29/103 (28.1%)	17/54 (31.5%)
Ishemijska lezija koja zahvaća >50% teritorija	14/103 (13.6%)	16/54 (29.6%)
Hemoragija na kontrolnom CT-u		
SAH	10/20 (50%)	6/15 (40%)
ICH	10/20 (50%)	9/15 (60%)
Modificirana Rankin skala		
0–2	49/92 (53.3%)	15/52 (28.8%)
3–5	19/92 (20.6%)	12/52 (23.1%)
6	24/92 (26.1%)	25/52 (48.1%)

MT = mehanička trombektomija

TICI = skala reperfuzije na mehaničkoj trombektomiji

CT = kompjutorizirana tomografija

SAH = subarahnoidalno krvarenje

ICH = intracerebralno krvarenje

Hemoragijska transformacija je zabilježena u obje skupine pacijenata, ali bez statistički značajne razlike.

Vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka iznad 140 mmHg nisu utjecale na pojavu intracerebralnog ni subarahnoidalnog krvarenja (OR: 1.871, 95% CI: 0.5252 do 7.271, $P = 0.342$). Međutim, pacijenti koji su imali vrijednosti sistoličkog tlaka manje od 140 mmHg imali su više stope uspješnog funkcionalnog oporavka (mjerenom mRS skalom) (OR: 0.2765, 95% CI: 0.08695 do 0.8176, $P = 0.023$).

Povezanost prisutnosti komunikantnih arterija s radiološkim i kliničkim ishodima pokazana je u tablici 3.

Tablica 3. Prediktori faktora ishoda kod pacijenata sa prisutnim komunikantnim arterijama

Faktor ishoda	OR	95% CI	<i>P</i> - vrijednost
NIHSS pri dolasku na Hitni neurološki prijem	-1.164	-2.784 do 0.4555	0.1567
Uspješna rekanalizacija na MT (TICI 2B-3)	6.844	1.278 do 52.21	0.036
Ishemijska lezija na kontrolnom CT-u mozga	-0.3520	-0.6569 do -0.04699	0.024
Povoljan funkcionalni oporavak (mRS 0-2)	11.87	2.952 do 61.60	0.001

OR = omjer izgleda

CI = interval poizdanosti

NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje

MT = mehanička trombektomija

TICI = skala reperfuzije na mehaničkoj trombektomiji)

CT = kompjutorizirana tomografija

mRS = modificirana Rankin skala

Prisutnost samo jedne komunikantne arterije nije utjecala na rezultat NIHSS-a pri prijemu.

Prisutnost obje komunikantne arterije također nije utjecala na NIHSS broj pri dolasku na Hitni neurološki prijem ($\beta = -1.584$, 95% CI: -3.621 do 0.4531, $P = 0.1259$), međutim stražnja komunikantna arterija je imala veći utjecaj na smanjenje stupnja neurološkog ispada mjerenog NIHSS skalom ($\beta = -1.875$, 95 % CI: -3.431 do -0.3188, $P = 0.019$).

Prema rezultatima, izgledi za uspješnu rekanalizaciju nakon mehaničke trombektomije bili su povezani s prisutnošću primarnih kolateralala (OR: 6,844; 95% CI: 1.278 do 52.21, $P = 0.036$) i ukupnim brojem kolateralala (OR: 4,696; 95% CI = 1.381 do 26.92, $P = 0.036$) (tablica 3).

Prisutnost komunikantnih arterija bila je povezana s manjom ishemijskom lezijom na kontrolnom CT-u mozga ($\beta = -0.3520$, 95% CI -0.6569 do -0.04699, $P = 0.024$) (Tablica 3).

Prisutnost i prednje i stražnje komunikantne arterije nije pridonijela dodatnom smanjenju volumena ishemijske lezije na kontrolnom CT-u ($\beta = -0.2551$, 95% CI: -0.6632 do 0.1530, $P = 0.218$), ali je prisutnost prednje komunikantne arterije bila važnija od stražnje komunikantne arterije u smanjenju spomenutog volumena ($\beta = -0.3339$, 95% CI: -0.6382 do -0.0295, $P = 0.031$).

Prikupljeni su podaci o stupnju oporavka pacijenata tri mjeseca nakon ishemijskog moždanog udara. U skupini pacijenata s prisutnim primarnim kolateralama podatke smo prikupili za 92/104 (88,5%) bolesnika.

Dobar funkcionalni oporavak (mRS 0-2) zabilježen je u 53,3% pacijenata, dok je 26,1% pacijenata umrlo. Uzroci smrti kod deset od dvadeset i četiri bolesnika (10/24) bili su upala pluća (četiri pacijenta), infekcija mokraćnog sustava (jedan pacijent), srčana dekompenzacija (tri pacijenta), a dva su pacijenta bila u tijeku liječenja maligne bolesti.

U skupini pacijenata s odsutnim primarnim kolateralama, mRS rezultate smo prikupili kod 52/54 (96,3%) bolesnika. Uspješan funkcionalni oporavak potvrđen je u 28,8% bolesnika, a smrt u 48,1% bolesnika. Od dvadeset i pet umrlih pacijenata, četiri su imala zatajenje srca, tri su liječena od upale pluća, a jedan je umro od plućne embolije tijekom boravka u bolnici.

Izgledi za povoljan funkcionalni oporavak mjeren mRS rezultatom bili su 11,87 puta veći u bolesnika koji su imali prednju ili stražnju komunikantnu arteriju u odnosu na pacijente s odsutnim primarnim kolateralama (95% CI 2.952 do 61.60, $P = 0.001$) (Tablica 3).

Štoviše, prisutnost obje komunikantne arterije dodatno je povećala izgleda za postizanje dobrog funkcionalnog ishoda (OR: 29.13, 3.875–377.8, $P = 0.003$), pri čemu je prednja komunikantna arterija imala veći utjecaj u odnosu na stražnju (OR: 12.62, 2.691-85.18, $P = 0.003$).

Naši rezultati pokazuju da je prisutnost primarnih kolaterala jedini čimbenik povezan s povoljnim funkcionalnim ishodom u pacijenata koji su imali uspješan rezultat rekanalizacije nakon mehaničke trombektomije (Tablica 4).

Tablica 4. Multivarijantna analiza varijabli povezanih s povoljnim funkcionalnim oporavkom (mRS 0-2) kod pacijenata koji su imali uspješan stupanj rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji (TICI 2B-3)

Varijabla	OR	95% CI	<i>P</i> -vrijednost
Dob	0.9436	0.8494 do 1.028	0.2211
Spol	0.6433	0.1344 do 2.908	0.5668
Prisutnost primarnih kolaterala	2.617	1.047 do 7.521	0.0505
Antikoagulantna terapija	0.7220	0.1486 do 3.512	0.6800
NIHSS pri dolasku	0.9537	0.7739 do 1.178	0.6498
Hemoragijska tranzicija (SAH, ICH)	0.4691	0.08010 do 2.373	0.3697

OR = omjer izgleda

CI = interval pouzdanosti

NIHSS = ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje

SAH = subarahnoidalno krvarenje

ICH = intracerebralno krvarenje

4.2. Rezultati drugog istraživanja

Objekti skupine pacijenata su imale usporedivu dobnu i spolnu raspodjelu. Grupa pacijenata sa slabo razvijenom kolateralnom cirkulacijom imala je veću incidenciju arterijske hipertenzije ($P = 0.023$) i fibrilacije atrijske ($P = 0.029$) (Tablica 5).

Grupa pacijenata s odlično razvijenom kolateralnom cirkulacijom imala je najniži median NIHSS-a na prijemu (12 bodova) ($P = 0.011$).

Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka su bile slične u svim grupama. Sve tri grupe pacijenata su imale usporedivo vrijeme od početka simptoma do dolaska na Hitni neurološki prijem („onset to door“), vrijeme od dolaska na HNP do početka mehaničke trombektomije („door to needle“) te vrijeme od početka simptoma do početka mehaničke trombektomije („onset to puncture“) (Tablica 5).

Dvadeset i sedam pacijenata su imali „wake up“ stroke ili nepoznato vrijeme početka neuroloških simptoma. Nije bilo razlike između lokalizacije ugruška među grupama ($P = 0.176$), a najčešće mjesto okluzije bio je M1 segment srednje moždane arterije (Tablica 5).

Tablica 5. Osnovne karakteristike pacijenata te neurološki i radiološki parametri

Parametri	Skupina 1 (n=24)	Stupanj 2 (n=69)	Stupanj 3 (n=65)	P-vrijednost
Dob, godine (median, IQR)	82.5 (11.5)	78 (17)	75 (18)	0.051 *
Muški spol (n, %)	13 (54.2%)	46 (66.7%)	39 (60%)	0.503 †
Arterijska hipertenzija (n, %)	22 (91.7%)	49 (72.1%)	39 (61.9%)	0.023 †
Dijabetes (n, %)	5 (20.8%)	15 (22.1%)	15 (23.8%)	0.948 †
Fibrilacija atrijska (n, %)	15 (65.2%)	43 (63.2%)	26 (41.9%)	0.029 †
Antikoagulantna terapija (n, %)	13 (54.2%)	28 (41.2%)	19 (30.2%)	0.104 †
NIHSS pri dolasku (median, IQR)	15 (3)	15 (3.8)	12 (6.5)	0.011 *
Sistolički krvni tlak (mmHg, median IQR)	150 (53.5)	140 (40)	150 (45)	0.952 *
Dijastolički krvni tlak (mmHg, median IQR)	80 (28.8)	80 (20)	80 (20)	0.988 *
Vrijeme od početka simptoma do dolaska na HNP (min, median IQR)	87.5 (101.5)	84 (74)	80 (47)	0.747*
Vrijeme od dolaska na HNP do početka MT (min, median IQR)	101.14 (29.8)	113.9 (38.4)	107.5 (29.3)	0.277†
Vrijeme od početka simptoma do punkcije femoralne arterije (min, median IQR)	189 (84)	189 (88)	191 (59)	0.833*
Intravenska tromboliza (n, %)	9 (37.5%)	30 (43.5%)	24 (36.9%)	0.717†
Lokalizacija ugruška (n, %)				
MCA	16 (66.7%)	54 (78.2%)	55 (84.6%)	0.176†
ICA + MCA	8 (33.3%)	15 (21.7%)	10 (15.4%)	

* Kruskal–Wallis test

† chi-square test

‡ ANOVA

NIHSS = Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje

HNP = Hitni neurološki prijem

MT = mehanička trombektomija

MCA = srednja moždana arterija

ICA = unutarnja karotidna arterija

Pacijenti u skupini 1 (najrazvijenija kolateralna cirkulacija) imali su najmanji volumen infarkta ($P = 0.001$) i penumbre na CT perfuzijskim mapama ($P = 0.033$) (Tablica 6).

„Mismatch ratio“ (omjer penumbre i core-a) povećavao se sa većim stupnjem razvijenosti kolateralne cirkulacije i bio je najveći u skupini pacijenata s dobro razvijenim primarnim i sekundarnim kolateralama ($P \leq 0.001$).

Tijekom postupka mehaničke trombektomije, kod svih pacijenata korišteni su slični endovaskularni uređaji ($P = 0.915$); kod većine pacijenata korišteni su samo aspiracijski kateteri. Neuspješno postavljanje endovaskularnih uređaja bilo je podjednako zastupljeno u svim skupinama, pretežno zbog nepovoljnih anatomskih odnosa ili poteškoća s punkcijom femoralne arterije.

„The potential recuperation ratio“ (koji se izračunava po formuli penumbra/penumbra+infarkt) bio je najniži kod pacijenata sa slabo razvijenim kolateralama, s najvećim postotkom kod pacijenata s razvijenim i primarnim i sekundarnim kolateralama ($P \leq 0.001$).

Uspješna rekanalizacija na mehaničkoj trombektomiji te „first pass“ rekanalizacija postignuti su u sličnom broju pacijenata u sve tri skupine.

Tablica 6. Analiza perfuzije na kompjutoriziranoj tomografiji i tehničke karakteristike mehaničke trombektomije

Parametri	Skupina 1 (n=24)	Skupina 2 (n=69)	Skupina 3 (n=65)	P vrijednost
Jezgra infarkta, cm3 (median, interkvartilni raspon)	25.75 (27.9)	23.11 (29.2)	11.64 (12.1)	0.001*
Penumbra, cm3 (median, interkvartilni raspon)	49.69 (45.1)	54.74 (39.3)	39.69 (27.2)	0.033*
Mismatch ratio (median, interkvartilni raspon)	1.72 (1.1)	2.3 (1.7)	3.55 (3.2)	<0.001*
PRR% (median, interkvartilni raspon)	66.8 (10.6)	70.52 (9.3)	77.57 (10.3)	<0.001†
Tehnika na MT				
Aspiracijski kateter	17 (70.8%)	46 (66.7%)	44 (67.7%)	0.915‡
Aspiracijski kateter + stent retriever	2 (33.3%)	11 (15.9%)	10 (15.4%)	
Neuspješno postavljanje endovaskularnih uredanja	5 (20.8%)	12 (17.4%)	11 (16.9%)	
Uspješna rekanalizacija na MT				
TICI 2b-3 (n,%)	7 (29.2%)	36 (53.7%)	32 (49.2%)	0.219‡
TICI 3 (n,%)	11 (45.8%)	40 (59.7%)	39 (59%)	0.476‡
Broj pokušaja na MT (median, interkvartilni raspon)	2 (2)	1 (2)	1 (1.8)	0.430*
„First pass“ rekanalizacija (n,%)	7 (36.8%)	36 (59%)	32 (57.1%)	0.219‡

*Kruskal–Wallis test

† ANOVA

‡ chi-square test

Mismatch ratio = omjer penumbra/infarkt

PRR = omjer penumbra/penumbra+infarkt

MT = mehanička trombektomija

TICI = skala reperfuzije na mehaničkoj trombektomiji

Tablica 7. Glavne mjere ishoda nakon mehaničke trombektomije

	Skupina 1 (n=24)	Skupina 2 (n=68)	Skupina 3 (n=65)	P- vrijednost
Područje ishemije na kontrolnom CT-u mozga				
Bez ishemijske lezije	1 (4%)	9 (13.2%)	10 (15.4%)	0.366 [‡]
Mala ishemijska lezija	6 (25%)	23 (33.8%)	32 (49.2%)	0.056 [‡]
Ishemija koja zahvaća <50% teritorija	10 (41.7%)	20 (29.4%)	16 (24.6%)	0.291 [‡]
Ishemijska lezija koja zahvaća >50% teritorija	7 (29.2%)	16 (23.5%)	7 (10.7%)	0.072 [‡]
SAH ili ICH (n, %)	7 (29.2%)	13 (19.1%)	16 (24.6%)	0.551 [‡]
Povoljan mRS (0-2) (n, %)	4 (16.6%)	24 (35.3%)	31 (47.7%)	0.02 [‡]
Smrt (n, %)	14 (58.3%)	23 (33.8%)	12 (18.5%)	<0.001 [‡]

[‡] chi-square test

CT = kompjutorizirana tomografija

SAH = subarahnoidalno krvarenje

ICH = intracerebralno krvarenje

mRS = modificirana Rankin skala

Nismo pronašli razliku u učestalosti postproceduralnih komplikacija među skupinama ($P = 0.551$) (Tablica 7).

Stopa dobrog funkcionalnog oporavka povećala se među skupinama; pacijenti sa slabom aktivacijom kolaterala imali su najniži postotak mRS 0–2 ($P = 0.02$) i najvišu stopu smrtnosti ($<P = 0.001$) dok su pacijenti s najviše prisutnih kolaterala imali najbolje funkcionalne ishode (Tablica 7).

Nadalje, analizirali smo utječe li prisutnost primarnih kolaterala na regrutiranje sekundarnih kolaterala i nismo pronašli statističku značajnost ($P = 0.313$).

Dobar funkcionalni ishod bio je povezan s dobrim primarnim kolateralama ($P = 0.04$), kao i s dobrim TAN rezultatom na CT angiografiji, odnosno s aktivacijom sekundarnih kolaterala ($P = 0.001$).

5. RASPRAVA

U prvoj studiji koju smo objavili na temu kolateralne cirkulacije analizirali smo anatomske varijante Willisijevog kruga („*circle of Willis*“, *CoW*) i njihov utjecaj na stupanj rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji te funkcionalne ishode pacijenata 3 mjeseca nakon preboljenog akutnog ishemijskog moždanog udara u prednjoj cirkulaciji. Glavni zaključak naših rezultata bio je da pacijenti s AIMU-om i prisutnim primarnim kolateralima imaju veći postotak funkcionalne neovisnosti nakon endovaskularnog liječenja okluzije velike krvne žile. Dobiveni rezultati naglašavaju važnost kolateralne cirkulacije u prognozi pacijenata nakon akutnog ishemijskog moždanog udara. U drugom istraživanju koje smo objavili na ovu temu, istim pacijentima dodali smo analizu sekundarnih kolaterala (leptomeningealnih arterija koje predstavljaju anastomoze između distalnih ogranaka glavnih moždanih arterija). Glavno otkriće druge studije bilo je da pacijenti s razvijenijim kolateralnim sustavom (zatvorenijim Willisijevim krugom i boljom aktivacijom leptomeningealnih arterija) imaju povoljniji funkcionalni oporavak i nižu stopu smrtnosti. Procjenjivali smo učinak i primarnih i sekundarnih kolateralnih krvnih žila na radiološke i kliničke ishode pacijenata, predlažući klasifikaciju koja uključuje obje vrste kolateralnih krvnih žila.

Nekoliko ranijih studija istraživalo je anatomske varijante Willisijevog kruga i njihov utjecaj na ishode nakon ishemijskog moždanog udara, no rezultati su bili kontradiktorni. Westphal i suradnici (134) klasificirali su varijante CoW-a u četiri vaskularna modela, uzimajući u obzir A1 segment na strani okluzije velike krvne žile kao i na kontralateralnoj strani, prisutnost prednje komunikantne arterije, fetalnu varijantu PCA i ipsilateralne PCoA ili P1 segmente pomoću TOF-MRA. Nije pronađena korelacija između varijanti CoW-a i kliničkih ishoda kod pacijenata s okluzijom velike krvne žile koja je liječena endovaskularno što su potvrdili i drugi autori (135, 136). Suprotno tome, neke studije su utvrdile da nepotpuni Willisijev krug može biti povezan s lošijim ishodima pacijenata (137-140).

Pacijenti s akutnim ishemijskim moždanim udarom češće su imali različite anatomske varijante u stražnjoj moždanoj cirkulaciji (137-140) koje su detektirane pomoću različitih radioloških metoda. Neke studije temeljile su svoje klasifikacije na mjerenju promjera krvnih žila, dok su druge analizirale samo prisutnost prednje ili stražnje komunikantne arterije zbog tehničkih razloga (npr. slabiji intenzitet signala na magnetskoj angiografiji itd.) (137).

U našim studijama analizirali smo prisutnost (kontrastnu opacifikaciju na CT angiografiji krvnih žila vrata i mozga) prednje i stražnje komunikantne arterije, bez mjerenja njihovih promjera. Pojedine studije koje su analizirale varijante Willisijevog kruga nisu uspjele dokazati vezu između anatomskih varijanti i ishoda nakon moždanog udara (141-142), dok je veći broj studija uspio u tome te su naši rezultati u skladu s tim istraživanjima (137, 140, 143).

Smatramo da je glavni uzrok različitih zaključaka ovih studija to što je korišten niz različitih sustava klasifikacije pri analizi samih moždanih arterija. Ovi oprečni rezultati pokazuju da je potrebno dodatno istraživati moždanu anatomiju. Drugi razlog oprečnih zaključaka studija može biti u malom broju uključenih pacijenata. S jedne strane, neki autori su predlagali dvije ili više grupa vaskularnih modela, s fokusom na to je li CoW potpuno zatvoren (137). Brojne studije analizirale su kolateralnu cirkulaciju, ali su se uglavnom temeljile na angiografskom pregledu sekundarnih, perifernih krvnih žila. Upotrebljavali su različite sustave ocjenjivanja, ovisno o radiološkoj metodi (ASPECTS, CT-SI, TAN) (144, 133). Studija Songa i suradnika (145) procjenjivala je *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) i CT angiografiju (CTA-CS) za ocjenu kolateralne cirkulacije kod pacijenata s AIS-om u prednjoj cirkulaciji. Oni su izvijestili da se predvidljivost uspješne reperfuzije poboljšava kada se koriste oba sustava ocjenjivanja. Viši rezultati bili su povezani s povoljnim ishodima.

Opsežna studija Liebeskinda i suradnika (146) analizirala je kolateralnu cirkulaciju na cerebralnoj angiografiji u skladu sa ljestvicom *The American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology* (ASITN/SIR) (147), koja se smatra zlatnim standardom za ocjenjivanje kolaterala na DSA. Autori su zaključili da su dobro razvijene kolaterale povezane s boljom rekanalizacijom, reperfuzijom i posljedično boljim kliničkim ishodima. Dodatne studije došle su do istih zaključaka (148-154), pri čemu su istaknuli da je uspješna reperfuzija snažan prediktor povoljnih ishoda i u skupinama s dobrim i s lošijim kolateralima (154).

Pacijenti u naše tri skupine s obzirom na sekundarne kolaterale imali su usporedivu dobnu i spolnu distribuciju; međutim, kada je riječ o uzrocima akutnog moždanog udara, pacijenti u skupini s nepovoljnim kolateralama imali su veću incidenciju arterijske hipertenzije i fibrilacije atrijske. Kronična hipertenzija je dobro poznat čimbenik rizika za nepovoljnije ishode ovih

pacijenata. Prema preglednom članku Noora i suradnika, hipertenzija, periferna arterijska bolest i mlađa dob povezani su s lošijim funkcionalnim ishodima kod pacijenata liječenih endovaskularnim metodama (155). Nadalje, Alobaida i suradnici su zaključili da je fibrilacija atriya također povezana s lošijim funkcionalnim oporavkom, ali ne i s incidencijom intracerebralnog krvarenja i višom stopom smrtnosti (156). Loši ishodi moždanog udara kod pacijenata s fibrilacijom atriya zabilježeni su i u studiji Rebella i suradnika, koji su objasnili da su ateroembolijski moždani udari povezani s poboljšanim kolateralnim protokom (kao kompenzacijski mehanizam) u usporedbi s pacijentima čiji je uzrok AIMU-a fibrilacija atriya (157). To je dodatno potvrđeno u drugim studijama (159-159).

Budući da je prisutnost dobre kolateralne mreže nužna za održavanje perfuzije područja mozga koje je u ishemiji, to se održava i kroz kliničku sliku u ovih pacijenata. U jednoj studiji (140) istraživači su dokazali da su bodovi na NIHSS ljestvici pri prijemu i otpustu značajno viši u skupini pacijenata s nepotpunim Willisijevim krugom u odnosu na pacijente sa potpunim (što se u konačnici odražava i na bolji mRS ishod). Ova teza je potvrđena i u drugim istraživanjima (160-163), što je potvrđeno i u našim rezultatima.

Slijedom toga, različite studije su pokazale da kolaterale imaju izravan utjecaj na postotak penumbre koji je moguće spasiti (164-165), s važnim zaključkom da se penumbra održava tek određeno vrijeme (što produžava vremenski okvir za endovaskularno liječenje). No dokazano je da čak i pacijenti u “kasnom” vremenskom okviru s dobrom kolateralnom cirkulacijom pokazuju bolji funkcionalni oporavak što naglašava važnost utjecaja kolaterala (166). S druge strane, neki autori tvrde da je status kolaterala povezan samo sa volumenom jezgre infarkta i brzinom njezina rasta (149-152, 165-167) te da je samo uspješna rekanalizacija (a ne stanje kolaterala) nezavisni prediktor funkcionalnog ishoda na otpustu (168). Ipak, pacijenti s lošijim kolateralama također mogu imati koristi od mehaničke trombektomije u „ranom“ vremenskom okviru od nastupa simptoma, što rezultira značajnim ograničenjem rasta infarkta (169).

U našoj drugoj studiji analizirali smo različite parametre dobivene CT perfuzijom mozga. Skupina pacijenata s najrazvijenim sustavom kolaterala imala je najmanji volumen jezgre infarkta i penumbre na CT perfuzijskim mapama u usporedbi s ostalim skupinama. Dodatno, ovi pacijenti

su imali i najviši „*mismatch ratio*“ (koji se izračunava prema formuli: volumen penumbre/volumen jezgre infarkta).

„*Potential recuperation ratio*“ koji predstavlja vjerojatnost oporavka rastao je sa stupnjem razvijenosti kolateralne cirkulacije. Nekoliko studija povezalo je prisutnost kolaterala s automatski izračunatim vrijednostima na CT perfuziji. Njihovi zaključci su bili da leptomeningealne kolaterale izravno utječu na udio „penumbre“, što je u skladu s dobivenim rezultatima. Dodatno, u našem istraživanju smo pokazali, u skladu sa drugim CT perfuzijskim studijama, da je status kolaterala izravno povezan s volumenom jezgre infarkta (149, 150, 167).

Nastavno na taj zaključak, volumen infarkta na kontrolnom CT-u mozga 24 sata nakon mehaničke trombektomije bio je obrnuto proporcionalan stupnju aktivacije kolateralnih arterija (170-171).

Iako su neke studije potvrdile povezanost statusa kolaterala i veće stope rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji, druge studije nisu došle do tog zaključka (172-173). Prema našim rezultatima, nije bilo povezanosti između uspješne rekanalizacije i stupnja kolateralnog sustava. „*First pass*“ rekanalizacija, odnosno uspješna rekanalizacija na mehaničkoj trombektomiji iz prvog pokušaja aspiracije (ili kombinacije aspiracijskog katetera i stent retrievera) je također poznati prediktor boljih ishoda pacijenata (174-178). Naše skupine pacijenata imale su slične stope rekanalizacije pri prvom prolazu, što znači da su svi imali slične uvjete liječenja.

Jedan od bitnih prediktora povoljnog funkcionalnog oporavka su vrijednosti sistoličkog tlaka (više vrijednosti smanjuju vjerojatnost boljeg oporavka) (179-181). Nadalje, više vrijednosti su povezane i sa rizikom proceduralnih komplikacija poput subarahnoidalnog i intracerebralnog krvarenja (182-184). Naši rezultati nisu bili u skladu s tim studijama, vjerojatno zbog odabrane granične vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od 140 mmHg. Istraživanja su otkrila da više vrijednosti krvnog tlaka prije endovaskularnog liječenja smanjuju vjerojatnost dobre funkcionalne neovisnosti nakon 3 mjeseca (185-186). Nadalje, niži krvni tlak nakon terapije povezan je s boljim ishodima (187-189). Autori nedavne studije preporučili su smanjenje krvnog tlaka unutar 24 sata od prijema, čak i kod pacijenata s moždanim udarom kod kojih nije postignuta uspješna rekanalizacija, jer je to imalo pozitivan učinak na kliničku prognozu (190).

Autori nekih studija su pokazali da pacijenti s lošijim kolateralama imaju veću učestalost hemoragične transformacije (i simptomatske i asimptomatske) (151, 191), no u našoj studiji to nije potvrđeno.

U našem istraživanju analizirali smo i vrijeme od početka simptoma do dolaska na Hitni neurološki prijem te vrijeme od početka simptoma do početka mehaničke trombektomije. Rezultati su pokazali da su sve skupine pacijenata imale usporediva vremena od početka simptoma do dolaska na prijem te nisu zabilježena kašnjenja u primjeni endovaskularnog liječenja ovih pacijenata. Ovi podaci su posebno važni jer je dio naših pacijenata upućen iz udaljenih primarnih centara za liječenje akutnog moždanog udara, što dokazuje da imamo dobro uspostavljene protokole liječenja. Brojne objavljene studije istraživale su utjecaj odgađanja liječenja na prognozu pacijenata s akutnim moždanim udarom. Zaključci studije Snydera i suradnika (192) govore da pacijenti koji pristignu unutar 6 sati od početka neuroloških simptoma i liječeni su mehaničkom trombektomijom postižu bolje rezultate funkcionalnog oporavka. Jedna studija je pokazala da pacijenti koji su primljeni izvan radnog vremena mogu imati lošije funkcionalne ishode zbog odgađanja liječenja (193). Ovi nalazi naglašavaju važnost pravovremenog i učinkovitog sustava liječenja ovih pacijenata što može značajno utjecati na njihovu ukupnu prognozu i funkcionalne ishode.

Kod svih skupina naših pacijenata, postotak korištenja aspiracijskog katetera bio je podjednak. Nije bilo značajnih razlika u vrsti uređaja za mehaničku trombektomiju korištenih među trima skupinama s različitim kolateralnim sustavima. To ukazuje da odabir tehnike za trombektomiju nije bio pod utjecajem stanja kolaterala. Nisu zabilježene značajne razlike između skupina u pogledu nesuspješnog postavljanja endovaskularnih uređaja, uspješne rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji, kao ni incidenciji postproceduralnih komplikacija (SAH ili ICH).

Jedno od glavnih ograničenja naših studija bilo je relativno mali broj uključenih pacijenata. Međutim, ono je rezultat strogo propisanih kriterija uključivanja i isključivanja pacijenata u studije. Ipak, ta smo ograničenja ublažili detaljnom analizom komorbiditeta, različitih kliničkih parametara, pažljivom analizom radioloških podataka i prikupljanjem sveobuhvatnih informacija o trombektomijskim zahvatima. Nadalje, fokusirali smo se na pacijente unutar

"ranog" vremenskog okvira (unutar 6 sati od nastupa simptoma), što može ograničiti primjenjivost naših rezultata na pacijente u duljim „vremenskim prozorima“.

Sve prethodno spomenute studije ukazuju na to da kolateralna cirkulacija igra važnu ulogu u patofiziologiji moždanog udara. Ona usporava propadanje tkiva od penumbre prema infarktu, produžava terapijski okvir i smanjuje konačni volumen infarkta, sa direktnim učinkom na kliničke ishode pacijenata (194). Studija Barona i suradnika (195) predlaže da se, prilikom donošenja odluka o metodi liječenja pacijenata, status kolateralne cirkulacije treba razmatrati uz važan podatak o vremenu nastupa simptoma. Zadaća budućih studija je pronaći najprikladniju klasifikaciju i radiološki modalitet za procjenu kolateralne cirkulacije, što će dovesti do boljeg odabira pacijenata koji će imati najviše koristi od endovaskularnih metoda liječenja.

Svaka od ovih studija naglašava značaj kolateralne cirkulacije kao ključnog čimbenika za predviđanje učinkovitosti mehaničke trombektomije. Rezultati naših studija su u skladu s prethodnim istraživanjima, no pružaju dodatnu vrijednost prikazujući kombinirani, ali neovisni učinak primarnih i sekundarnih kolaterala na preživljenje i oporavak pacijenata s akutnim moždanim udarom prednje cirkulacije.

6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti s razvijenom kolateralnom cirkulacijom imali su veću incidenciju arterijske hipertenzije i fibrilacije atrijske u odnosu na pacijente sa slabije razvijenom kolateralnom cirkulacijom.
2. Pacijenti s razvijenom kolateralnom cirkulacijom imali su niže vrijednosti na NIHSS bodovnoj skali pri dolasku.
3. Vrijeme od nastupa simptoma do dolaska na Hitni neurološki prijem, kao i vrijeme od nastupa simptoma do početka trombektomije bilo je usporedivo u svim skupinama.
4. U svim skupinama pacijenata najčešće mjesto okluzije bio je M1 segment srednje moždane arterije, a tandem okluzija bila je rijetka.
5. Razvijenija kolateralna cirkulacija bila je povezana s manjim volumenom infarkta i penumbre na CT perfuzijskim mapama.
6. Sve skupine pacijenata imale su slične postotke uspješne rekanalizacije na mehaničkoj trombektomiji.
7. Pacijenti s razvijenijom kolateralnom cirkulacijom imali su manje ishemijske lezije na kontrolnom CT-u mozga 24 sata nakon mehaničke trombektomije.
8. Sve skupine pacijenata imale su usporedivu incidenciju postproceduralnih komplikacija (SAH, ICH).
9. Stupanj razvijenosti kolateralne cirkulacije izravno je korelirao sa boljim funkcionalnim ishodima pacijenata i manjom smrtnošću 3 mjeseca nakon akutnog moždanog udara.

SAŽETAK

Uvod: Akutni ishemijski moždani udar drugi je vodeći svjetski uzrok smrtnosti. Glavna metoda liječenja pacijenata s moždanim udarom je mehanička trombektomija. Kolateralna cirkulacija je kompenzacijski mehanizam koji se aktivira u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara, a uloga joj je povećavanje perfuzije mozga u područje koje je u ishemiji. Sastoji se od primarnih i sekundarnih kolateralnih arterija. Primarne kolaterale uključuju arterije Willisijevog kruga i one opskrbljuju hipoperfundirano područje mozga putem antegradnog protoka krvi. Leptomeningealne arterije čine sekundarne kolaterale te usmjeravaju krv putem retrogradnog protoka.

Cilj: Cilj naših retrospektivnih istraživanja bio je korelirati razvijenost oba kolateralna sustava na vrijednosti CT perfuzije, periproceduralne komplikacije te stupanj funkcionalnog oporavka pacijenata 3 mjeseca nakon akutnog ishemijskog moždanog udara.

Materijali i metode: U istraživanja smo uključili 158 pacijenata koji su liječeni mehaničkom trombektomijom zbog akutnog ishemijskog moždanog udara u prednjoj cirkulaciji. Analizirali smo njihove kliničke (komorbiditete, stupanj neurološkog deficita, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka), radiološke podatke (prisutnost primarnih i sekundarnih kolaterala na CT angiografiji krvnih žila mozga i vrata, vrijednosti jezgre infarkta i penumbre na CT perfuziji, lokalizaciju ugruška, tehničke aspekte mehaničke trombektomije te kontrolne CT snimke 24 sata nakon trombektomije). Pacijenti su podijeljeni u tri skupine prema stupnju aktivacije kolaterala. Stupanj funkcionalnog oporavka pacijenata bodovali smo modificiranom Rankin ljestvicom 3 mjeseca nakon akutnog moždanog udara.

Rezultati: Rezultati naših studija sugeriraju da je bolja aktivacija kolateralnog sustava povezana s parametrima CT perfuzije, potencijalnim omjerom oporavka i ishodima moždanog udara. Pacijenti s najrazvijenijom kolateralnom cirkulacijom imali su manje volumene jezgre infarkta i penumbre, bolji potencijal oporavka, manje ishemijske lezije na kontrolnom CT-u mozga te bolje funkcionalne ishode u usporedbi s pacijentima koji su imali slabiju kolateralnu aktivaciju.

Zaključak: Aktivacija kolaterala važan je prognostički čimbenik funkcionalnog oporavka pacijenata s akutnim ishemijskim udarom u prednjoj cirkulaciji koji su liječeni mehaničkom trombektomijom.

Ključne riječi: ischemijski moždani udar, mehanička trombektomija, reperfuzijska terapija

LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Doktorskom se disertacijom obrađuje tema kolateralne cirkulacije kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom. U ishemijskom udaru dolazi do smanjenog protoka krvi te on predstavlja veliki javno zdravstveni problem. Naime, dovodi do značajnih neuroloških oštećenja pacijenata ako se ne liječi na vrijeme. Cilj istraživanja bio je ispitati utjecaj aktivacije moždanih arterija koje su povezane sa začepljenom arterijom (i preusmjeravaju krv u nju) te ishoda liječenja pacijenata. Analizirane su CT snimke 158 pacijenata koji su imali radiološki potvrđen ishemijski moždani udar te su korišteni softveri za automatsko mjerenje parametara infarkta i ostalog zahvaćenog moždanog tkiva koje se može spasiti mehaničkom trombektomijom. Naša istraživanja su pokazala da su pacijenti sa boljom aktivacijom moždanih arterija koje su povezane sa začepljenom arterijom imali bolji oporavak 3 mjeseca nakon preboljenog moždanog udara. Radovi donose važan doprinos razumijevanju nastanka i tijeka akutnog moždanog udara te unapređuje postupak liječenja ovih pacijenata.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF COLLATERAL CIRCULATION ON FUNCTIONAL RECOVERY OF PATIENTS TREATED WITH MECHANICAL THROMBECTOMY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE IN THE ANTERIOR CIRCULATION

Introduction: Acute ischemic stroke is the second leading cause of mortality worldwide. The primary treatment method for stroke patients is mechanical thrombectomy. Collateral circulation is a compensatory mechanism activated during the acute phase of ischemic stroke, whose role is to increase brain perfusion to the ischemic area. It consists of primary and secondary collateral arteries. Primary collaterals include the arteries of the Circle of Willis, which supply the hypoperfused brain region via antegrade blood flow. Leptomeningeal arteries form the secondary collaterals and direct blood through retrograde flow.

Aim: The aim of our retrospective research was to correlate the development of both collateral systems with CT perfusion values, periprocedural complications, and the degree of functional recovery of patients three months after acute ischemic stroke.

Materials and Methods: We included 158 patients treated with mechanical thrombectomy due to acute ischemic stroke in the anterior circulation. We analyzed their clinical data (comorbidities, neurological deficit level, systolic and diastolic blood pressure values), radiological data (presence of primary and secondary collaterals on CT angiography, core infarct and penumbra on CT perfusion, thrombus localization, technical aspects of thrombectomy, and follow-up CT scans 24 hours post-procedure). Patients were divided into three groups according to the level of collateral activation. The degree of functional recovery was evaluated using the modified Rankin Scale Score three months after stroke.

Results: Our study results suggest that better activation of collateral circulation is associated with CT perfusion parameters, potential recovery ratio, and stroke outcomes. Patients with the most developed collateral circulation had smaller core infarct and penumbra volumes, a higher potential recuperation ratio, smaller ischemic lesions on follow-up brain CT, and better functional outcomes compared to patients with weaker collateral activation.

Conclusion: Collateral activation is an important prognostic factor for functional recovery in patients with acute ischemic stroke in the anterior circulation treated with mechanical thrombectomy.

Keywords: ischemic stroke, mechanical thrombectomy, reperfusion therapy

LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

The doctoral dissertation deals with the topic of collateral circulation in patients with acute ischemic stroke. In ischemic stroke, blood flow is reduced and it represents a major public health problem. It leads to significant neurological damage in patients if not treated in time. The aim of the research was to examine the impact of activation of cerebral arteries that are connected to the blocked artery (and redirect blood into it) and the outcome of patient treatment. CT scans of 158 patients who had radiologically confirmed ischemic stroke were analyzed and software was used to automatically measure the parameters of the infarct and other affected brain tissue that can be saved by mechanical thrombectomy. Our research showed that patients with better activation of cerebral arteries that are connected to the blocked artery had a better recovery 3 months after stroke. This dissertation makes an important contribution to understanding the onset and course of acute ischemic stroke and improves the treatment of these patients.

LITERATURA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064-89.
2. Adams HP, 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 Jan;24(1):35-41.
3. Chugh C. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Jun;23(Suppl 2):S140-S146.
4. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021 Dec;134(12):1457-1464.
5. Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, Hosomi A, Tamura A, Akiguchi I. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits. *J Neurol Sci*. 2011 May 15;304(1-2):78-82.
6. Yaghi S, Raz E, Yang D, Cutting S, Mac Grory B, Elkind MS et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 May 26;jnnp-2021-326308.
7. George MG, Fischer L, Koroshetz W, Bushnell C, Frankel M, Foltz J et al. CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent and Treat Strokes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 May 12;66(18):479-481.
8. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):208-211.
9. Ding C, Wu Y, Chen X, Chen Y, Wu Z, Lin Z et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990-2019. *Front Public Health*. 2022;10:952161.
10. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–e209.
11. Collaborators G.S. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:439–458.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski dan moždanog udara. <<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/hrvatski-dan-mozdanog-udara/>> (17.08.2025)

13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics--2012 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2012;125:188–197.
14. 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;79:1781–1787.
15. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167–176.
16. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C et al. Sex differences in stroke care and outcomes: Results from the registry of the canadian stroke network. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:809–814.
17. Reeves MJ, Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Schwamm LH, Get With The Guidelines-Stroke Steering C et al. Quality of care in women with ischemic stroke in the gwtg program. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:1127–1133.
18. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 european populations in the morgam project. *Stroke*. 2009;40:2319–2326.
19. Cruz-Flores S, Rabinstein A, Biller J, Elkind MS, Griffith P, Gorelick PB et al. Racial-ethnic disparities in stroke care: The american experience: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42:2091–2116.
20. Gillum RF. Stroke mortality in blacks. Disturbing trends. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30:1711–1715.
21. Howard G, Howard VJ, Geographic REf. Racial Differences in Stroke I. Ethnic disparities in stroke: The scope of the problem. *Ethnicity & disease*. 2001;11:761–768.
22. Giles WH, Kittner SJ, Hebel JR, Losonczy KG, Sherwin RW. Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction. The national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 1995;155:1319–1324.

23. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: A critical review. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1266–1274.
24. Kittner SJ, White LR, Losonczy KG, Wolf PA, Hebel JR. Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA.* 1990;264:1267–1270.
25. Liao Y, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Giles WH. Factors explaining excess stroke prevalence in the us stroke belt. *Stroke.* 2009;40:3336–3341.
26. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: The framingham study. *Circulation.* 2010;121:1304–1312.
27. Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke.* 2004;35:819–824.
28. Touze E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:16–23.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560–2572.
30. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet.* 2010;376:112–123.
31. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
32. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M et al. Prevalence of hypertension in the us adult population. Results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995;25:305–313.

33. Suchy-Dicey AM, Wallace ER, Mitchell SV, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K et al. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. *Am J Hypertens*. 2013;26:1210–1217.
34. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The northern manhattan study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:1212–1217.
35. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: The greater cincinnati/northern kentucky stroke study. *Diabetes care*. 2005;28:355–359.
36. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–591.
37. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: Powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: A report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:216–223.
38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589.
39. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The uk glucose insulin in stroke trial (gist-uk) *Lancet Neurol*. 2007;6:397–406.
40. Longstreth WT, Jr., Kronmal RA, Thompson JL, Christenson RH, Levine SR, Gross R et al. Amino terminal pro-b-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013;44:714–719.
41. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the women's pooling project. *Stroke*. 2002;33:1863–1868.
42. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68:556–562.

43. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: The copenhagen city heart study. *BMJ*. 1994;309:11–15.
44. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in japanese men and women: The oyabe study. *Stroke*. 2003;34:863–868.
45. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the israeli ischemic heart disease study. *Stroke*. 1997;28:83–87.
46. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. Hdl-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged british men. *Stroke*. 2000;31:1882–1888.
47. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Jr., Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63:1868–1875.
48. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The northern manhattan stroke study. *JAMA*. 2001;285:2729–2735.
49. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904–910.
50. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the asia pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563–572.
51. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, 3rd, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology*. 2008;70:2364–2370.
52. Zhou ML, Zhu L, Wang J, Hang CH, Shi JX. The inflammation in the gut after experimental subarachnoid hemorrhage. *The Journal of surgical research*. 2007;137:103–108.

53. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. 2006;47:296–308.
54. Appel LJ, Angell SY, Cobb LK, Limper HM, Nelson DE, Samet JM, et al. Population-wide sodium reduction: The bumpy road from evidence to policy. *Ann Epidemiol*. 2012;22:417–425.
55. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: A possible direct effect. *J Hum Hypertens*. 1992;6:23–25.
56. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA*. 1999;282:2027–2034.
57. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in japanese men and women. *Stroke*. 2004;35:1543–1547.
58. Li XY, Cai XL, Bian PD, Hu LR. High salt intake and stroke: Meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:691–701.
59. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.
60. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among us men. *Circulation*. 1998;98:1198–1204.
61. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med*. 1987;316:235–240.
62. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1210–1219.
63. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary potassium intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2011;42:2746–2750.
68. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.
64. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320–326.

65. Arenillas JF, Moro MA, Davalos A. The metabolic syndrome and stroke: Potential treatment approaches. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38:2196–2203.
66. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: A prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:1366–1371.
67. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39:2439–2443.
68. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045–2051.
69. Elkind MS, Carty CL, O'Meara ES, Lumley T, Lefkowitz D, Kronmal RA et al. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: The cardiovascular health study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:1851–1856.
70. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: A risk profile from the framingham study. *Stroke*. 1991;22:312–318.
71. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
72. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The framingham study. *Stroke*. 1994;25:40–43.
73. 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;290:1049–1056.
74. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. London: Elsevier; 2020.
75. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
76. Rhoton AL. The Cerebral Arteries. *Neurosurgery*. 2002;51(4 Suppl):S121-58.

77. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
78. Osborn AG. Diagnostic Cerebral Angiography. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
79. Ubogu EE, Aliyu ZY, Zaidat OO. Vertebrobasilar Stroke: Review of Current Diagnostic and Therapeutic Strategies. *West J Med.* 2002;176(3):157–165.
80. Kamran S, Widjaja E, Blaser S, et al. Neurovascular Imaging in Stroke: An Update. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(1):25–35.
81. Jensen MB, St Louis EK. Management of acute cerebellar stroke. *Arch Neurol.* 2005 Apr;62(4):537-44.
82. Aldrich MS, Alessi AG, Beck RW, Gilman S. Cortical blindness: etiology, diagnosis, and prognosis. *Ann Neurol.* 1987 Feb;21(2):149-58.
83. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Mar;75(3):353-61.
84. Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, Kremer BP, Vroomen PC. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. *Stroke.* 2010 Nov;41(11):2697-704.
85. Chalet L, Boutelier T, Christen T, Raguene D, Debatisse J, Eker OF ET AL. Clinical Imaging of the Penumbra in Ischemic Stroke: From the Concept to the Era of Mechanical Thrombectomy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:861913.
86. Desowska A, Turner DL. Dynamics of brain connectivity after stroke. *Rev Neurosci.* 2019 Jul 26;30(6):605-623.
87. Liu S, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med.* 2010 Mar 15;3(1):47-55.
88. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke.* 1981 Nov-Dec;12(6):723-5.
89. Lui F, Hui C, Khan Suheb MZ, et al. Ischemic Stroke. [Updated 2025 Feb 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostupno na: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>> (02.08.2025)

90. Matos Casano HA, Tadi P, Ciofoaia GA. Anterior Cerebral Artery Stroke. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostupno na:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537333/>> (31.07.2025)
91. Brandt T, Steinke W, Thie A, Pessin MS, Caplan LR. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis*. 2000 May-Jun;10(3):170-82.
92. Cereda C, Carrera E. Posterior cerebral artery territory infarctions. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:128-31.
93. Jensen MB, St Louis EK. Management of acute cerebellar stroke. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):537-44.
94. Aldrich MS, Alessi AG, Beck RW, Gilman S. Cortical blindness: etiology, diagnosis, and prognosis. *Ann Neurol*. 1987 Feb;21(2):149-58.
95. Brott T, Adams HPJ, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–70.
96. Sato S, Toyoda K, Uehara T, et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70:2371–7.
97. Brazzelli M, Shuler K, Quayyum Z, et al. Clinical and imaging services for TIA and minor stroke: results of two surveys of practice across the UK. *BMJ Open* 2013;3(8).
98. Gao J, Parsons MW, Kawano H, Levi CR, Evans TJ, Lin L et al. Visibility of CT early ischemic change is significantly associated with time from stroke onset to baseline scan beyond the first 3 hours of stroke onset. *J Stroke*. 2017;19:340–346.
99. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. 2005;36:2110–2115.
100. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355 (9216): 1670-4.

101. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.
102. Kamalian S, Morais LT, Pomerantz SR, Aceves M, Sit SP, Bose A et al. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3553-6.
103. Berkhemer OA, Jansen IG, Beumer D, Fransen PS, van den Berg LA, Yoo AJ et al. Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):768-76.
104. Shafaat O, Sotoudeh H. Stroke Imaging. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostupno na: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546635/>> (30.07.2025.)
105. Baron JC. The core/penumbra model: implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021. *Eur J Neurol*. 2021 Aug;28(8):2794-2803.
106. Hurford R, Li L, Lovett N, et al. Prognostic value of “tissue-based” definitions of TIA and minor stroke: population-based study. *Neurology* 2019;92:e2455–e2461.
107. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol* 2017;96:162–72.
108. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, et al. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:e23–30.
109. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*. 2 (5): 200-15.
110. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 19 (12): 1497-500.
111. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 19 (5): 604-7.
112. Liebeskind, D.S. Collaterals in acute stroke: Beyond the clot. *Neuroimaging Clin. N. Am*. 2005, 15, 553–573.

113. Liebeskind, D.S. Collateral circulation. *Stroke* 2003, 34, 2279–2284.
114. Bonnin P., Kubis N. Collateral Supply in Preclinical Cerebral Stroke Models. *Transl. Stroke Res.* 2022;13:512–527.
115. Maguida G., Shuaib A. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: An Updated Review. *J. Stroke.* 2023;25:179–198.
116. Bonnin P., Mazighi M. Early Collateral Recruitment after Stroke in Infants and Adults. *Stroke.* 2019;50:2604–2611.
117. Bergui M., Cerrato P. Stroke attributable to acute basilar occlusion. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2007;9:126–135.
118. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581–1587
119. Barreto AD. Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics.* 2011 Jul;8(3):388-99.
120. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
121. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* 2010 Sep;9(9):866-74.
122. Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist.* 2015 Jul;5(3):110-21.
123. Mathews S, De Jesus O. Thrombectomy. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostupno na: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562154/>>(13.08.2025)
124. Berkhemer OA et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):11-20.
125. Goyal M et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1019-30.
126. Campbell BC et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):1009-18.

127. Saver JL et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95.
128. Jovin TG et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.
129. Dittrich TD, Sporns PB, et al. Mechanical Thrombectomy Versus Best Medical Treatment in the Late Time Window in Non-DEFUSE-Non-DAWN Patients: A Multicenter Cohort Study. *Stroke*. 2023 Mar;54(3):722-730.
130. Bhan, C, Koehler TJ, Elisevich L, Singer J, Mazaris P, James E et al. Mechanical thrombectomy for acute stroke: Early versus late time window outcomes. *J. Neuroimaging* 2020, 30, 315–320.
131. de Castro-Afonso LH, Fornazari VR, Machado JP, Nakiri GS, Abud TG, Monsignore LM et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke in a witnessed late time window versus early time window. *Neurohospitalist* 2023, 13, 243–249.
132. Ni H, Liu X, Hang Y, Jia Z, Cao Y, Shi H et al. Predictors of futile recanalization in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy in late time windows. *Front. Neurol*. 2022, 13, 958236.
133. Tan IY, Demchuk AM, Hopyan J, et al. CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):525–531.
134. Westphal LP, Lohaus N. Circle of Willis variants and their association with outcome in patients with middle cerebral artery-M1-occlusion stroke. *Eur. J. Neurol*. 2021;28:3682–3691.
135. Seifert-Held T, Eberhard K. Circle of Willis variants are not associated with thrombectomy outcomes. *Stroke Vasc. Neurol*. 2021;6:310–313.
136. De Caro J, Ciacciarelli A. Variants of the circle of Willis in ischemic stroke patients. *J. Neurol*. 2021;268:3799–3807.
137. Lin E, Kamel H. Incomplete circle of Willis variants and stroke outcome. *Eur. J. Radiol*. 2022;153:110383.
138. Sadeh-Gonik U, Budylev A. Circle of Willis integrity in acute middle cerebral artery occlusion: Does the posterior communicating artery matter? *J. Neurointerv. Surg*. 2023.

139. Rangus I, Milles LS. Reclassifications of ischemic stroke patterns due to variants of the Circle of Willis. *Int. J. Stroke*. 2022;17:770–776.
140. Zhou H, Sun J. Correlation Between the Integrity of the Circle of Willis and the Severity of Initial Noncardiac Cerebral Infarction and Clinical Prognosis. *Medicine*. 2016;95:e2892.
141. Oumer M, Alemayehu M, Muche A. Association between circle of Willis and ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurosci*. 2021;22:3.
142. Seifert-Held T, Eberhard K, Christensen S, Hofer E, Enzinger C, Albers GW et al. Circle of Willis variants are not associated with thrombectomy outcomes. *Stroke Vasc. Neurol*. 2021;6:310–313.
143. Širvinskas A, Lengvenis G, Ledas G, Mosenko V, Lukoševičius S. Circle of Willis configuration and thrombus localization impact on ischemic stroke patient outcomes: A systematic review. *Medicina*. 2023;59:2115.
144. Barber PA, Demchuk AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.
145. Song D, Lee K. Value of utilizing both ASPECTS and CT angiography collateral score for outcome prediction in acute ischemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2015;10:1018–1023.
146. Liebeskind DS, Tomsick TA. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2014;45:759–764.
147. Higashida RT, Furlan AJ. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:e109–e137.
148. Maas MB, Lev MH. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:3001–3005.
149. Nannoni S, Cereda CW. Collaterals are a major determinant of the core but not the penumbra volume in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*. 2019;61:971–978.
150. Lin L, Yang J. Association of Collateral Status and Ischemic Core Growth in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021;96:e161–e170.
151. Leng X, Lan L. Good collateral circulation predicts favorable outcomes in intravenous thrombolysis: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol*. 2016;23:1738–1749.

152. Gerber JC, Petrova M. Collateral state and the effect of endovascular reperfusion therapy on clinical outcome in ischemic stroke patients. *Brain Behav.* 2016;6:e00513.
153. Sallustio F, Motta C. CT angiography-based collateral flow and time to reperfusion are strong predictors of outcome in endovascular treatment of patients with stroke. *J. Neurointerv. Surg.* 2017;9:940–943.
154. Anadani M, Finitzis S. Collateral status reperfusion and outcomes after endovascular therapy: Insight from the Endo-vascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Registry. *J. Neurointerv. Surg.* 2022;14:551–557.
155. Noor A, Bennett G, Arndt S, Vidal G. Comorbidities related to clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy: Review of literature and experience at a single comprehensive stroke center. *Ochsner J.* 2019;19:13–16.
156. Alobaida M, Harrison SL, Lane DA, Underhill P, Hill A, Lip GYH. Outcomes in patients with ischaemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: Impact of atrial fibrillation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2023;32:106917.
157. Rebello LC, Bouslama M, Haussen DC, Grossberg JA, Dehkharghani S, Anderson A et al. Stroke etiology and collaterals: Atheroembolic strokes have greater collateral recruitment than cardioembolic strokes. *Eur. J. Neurol.* 2017;24:762–767.
158. Kobeissi H, Ghazy S, Seymour T, Gupta R, Bilgin C, Kadirvel R et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation following thrombectomy for stroke: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2023;6:e2249993.
159. Yang J, Wu Y, Gao X, Shang Q, Xu Y, Han Q et al. Poor collateral flow with severe hypoperfusion explains worse outcome in acute stroke patients with atrial fibrillation. *Int. J. Stroke.* 2023;18:689–696.
160. Sperti M, Arba F, Acerbi A, Busto G, Fainardi E, Sarti C. Determinants of cerebral collateral circulation in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. *Front. Neurol.* 2023;14:1181001.
161. Mangiafico S, Saia V, Nencini P, Romani I, Palumbo V, Pracucci G et al. Effect of the interaction between recanalization and collateral circulation on functional outcome in acute ischaemic stroke. *Interv. Neuroradiol.* 2014;20:704–714.

162. Samuels N, van de Graaf RA, Mulder MJHL, Brown S, Roozenbeek B, van Doormaal PJ et al. Admission systolic blood pressure and effect of endovascular treatment in patients with ischaemic stroke: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2023;22:312–319.
163. Liu CH, Wei YC, Lin JR, Chang CH, Chang TY, Huang KL et al. Initial blood pressure is associated with stroke severity and is predictive of admission cost and one-year outcome in different stroke subtypes: A SRICHS registry study. *BMC Neurol.* 2016;16:27.
164. Rusanen H, Saarinen JT. Collateral Circulation Predicts the Size of the Infarct Core and the Proportion of Salvageable Penumbra in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2015;40:182–190.
165. Wufuer A, Wubuli A. Impact of collateral circulation status on favorable outcomes in thrombolysis treatment: A system-atic review and meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2018;15:707–718.
166. Liebeskind DS, Saber H. Collateral Circulation in Thrombectomy for Stroke After 6 to 24 Hours in the DAWN Trial. *Stroke.* 2022;53:742–748.
167. de Havenon A., Mlynash M. Results From DEFUSE 3: Good Collaterals Are Associated With Reduced Ischemic Core Growth but Not Neurologic Outcome. *Stroke.* 2019;50:632–638.
168. Al-Dasuqi K, Payabvash S. Effects of Collateral Status on Infarct Distribution Following Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke.* 2020;51:e193–e202.
169. Renú A, Laredo C. Greater infarct growth limiting effect of mechanical thrombectomy in stroke patients with poor col-laterals. *J. Neurointerv. Surg.* 2019;11:989–993.
170. Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty S, Jonash-Kimchi T, Bornstein NM, Hallelevi H. The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2016 Oct 21;16(1):206.
171. van den Wijngaard IR, Holswilder G, Wermer MJ, Boiten J, Algra A et al. Assessment of Collateral Status by Dynamic CT Angiography in Acute MCA Stroke: Timing of Acquisition and Relationship with Final Infarct Volume. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Jul;37(7):1231-6.
172. Nordmeyer H, Webering N, Chapot R, Hadisurya J, Heddier M, Stracke P et al. The association between collateral status, recanalization and long term outcome in stroke patients

treated with stent retrievers—Are there indications not to perform thrombectomy based on CT angiography? *J. Neuroradiol.* 2017;44:217–222.

173. Uniken Venema SM, Dankbaar JW, Wolff L, van Es ACGM, Sprengers M, van der Lugt A et al. Collateral status and recanalization after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *J. NeuroInterventional Surg.* 2023;15:531–538.

174. Bai X, Zhang X, Yang W, Zhang Y, Wang T, Xu R et al. Influence of first-pass effect on recanalization outcomes in the era of mechanical thrombectomy: A systemic review and meta-analysis. *Neuroradiology.* 2021;63:795–807.

175. Jang KM, Choi HH, Nam TK, Byun JS. Clinical outcomes of first-pass effect after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021;211:107030.

176. Huo X, Sun D, Nguyen TN, Raynald, Jia B, Tong X et al. First-pass effect of mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion: Incidence, predictors, and clinical impact. Insight from the ANGEL-ACT registry. *J. Neurosurg.* 2023;139:670–677.

177. Ravindran AV, Killingsworth MC, Bhaskar S. Cerebral collaterals in acute ischaemia: Implications for acute ischaemic stroke patients receiving reperfusion therapy. *Eur. J. Neurosci.* 2021;53:1238–1261.

178. Sinha A, Stanwell P, Beran RG, Calic Z, Killingsworth MC, Bhaskar SMM. Stroke Aetiology and Collateral Status in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Reperfusion Therapy-A Meta-Analysis. *Neurol. Int.* 2021;13:608–621.

179. Robichon E, Maïer B, Mazighi M. Endovascular therapy for acute ischemic stroke: The importance of blood pressure control, sedation modality and anti-thrombotic management to improve functional outcomes. *Rev. Neurol.* 2022;178:175–184.

180. Wang H, Liu H. Prognostic significance of blood pressure parameters after mechanical thrombectomy according to col-lateral status. *BMC Neurol.* 2023;23:123.

181. Lu Y, Shen R. Association between blood pressure variability and clinical outcomes after successful recanalization in patients with large vessel occlusion stroke after mechanical thrombectomy. *Front. Neurol.* 2022;13:967395.

182. Amaral S, Duloquin G. Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Ischemic Stroke Treated with Bridging Revascularization Therapy. *Life*. 2023;13:1593.
183. Hoffman H, Cote JR. The influence of pre-reperfusion blood pressure on outcomes following mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion. *J. Clin. Neurosci*. 2023;113:99–107.
184. Iancu A, Buleu F. Early Hemorrhagic Transformation after Reperfusion Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke: Analysis of Risk Factors and Predictors. *Brain Sci*. 2023;13:840.
185. Samuels N, van de Graaf RA, Mulder MJHL, Brown S, Roozenbeek B, van Doormaal PJ et al. Admission systolic blood pressure and effect of endovascular treatment in patients with ischaemic stroke: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2023;22:312–319.
186. Liu CH, Wei YC, Lin JR, Chang CH, Chang TY, Huang KL et al. Initial blood pressure is associated with stroke severity and is predictive of admission cost and one-year outcome in different stroke subtypes: A SRICHS registry study. *BMC Neurol*. 2016;16:27.
187. Anadani M, Orabi MY, Alawieh A, Goyal N, Alexandrov AV, Petersen N et al. Blood pressure and outcome after mechanical thrombectomy with successful revascularization. *Stroke*. 2019;50:2448–2454.
188. Matusevicius M, Cooray C, Holmin S, Bottai M, Ahmed N. Association between systolic blood pressure course and outcomes after stroke thrombectomy. *BMJ Neurol. Open*. 2021;3:e000183.
189. Katsanos AH, Malhotra K, Ahmed N, Seitidis G, Mistry EA, Mavridis D et al. Blood pressure after endovascular thrombectomy and outcomes in patients with acute ischemic stroke: An individual patient data meta-analysis. *Neurology*. 2022;98:e291–e301.
190. Luo T, Cui JS. Effect of blood pressure on the prognosis of acute ischemic stroke patients caused by anterior circulation large vessel occlusion without recanalization. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2023;224:107540.
191. Bang OY, Saver JL. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:2235–2239.

192. Snyder T, Agarwal S, Huang J, Ishida K, Flusty B, Frontera J et al. Stroke treatment delay limits outcome after mechanical thrombectomy: Stratification by arrival time and ASPECTS. *J. Neuroimaging*. 2020;30:625–630.
193. Ghozy S, Hasanzadeh A, Kobeissi H, Abdelghaffar M, Shafie M, Beizavi Z et al. The impact of off-hour mechanical thrombectomy therapy on outcomes for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2023;453:120802.
194. Bonnin P, Kubis N. Collateral Supply in Preclinical Cerebral Stroke Models. *Transl. Stroke Res.* 2022;13:512–527.
195. Baron JC. The core/penumbra model: Implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021. *Eur. J. Neurol.* 2021;28:2794

ŽIVOTOPIS

EDUKACIJA

- Doktorski studij “Medicina utemeljena na dokazima” (10/2022 – trenutno)
- *European diploma in stroke intervention* (ESMINT, 05/2025)
- International Teaching Course of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics/World Organisation of Neurosonology (04/2025)
- The European Stroke Course in Minimally Invasive Neurological Therapy (EXMINT) (11/2024 – 02/2025)
- Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu (10/2011 – 07/2017)

RADNO ISKUSTVO

- Klinički bolnički centar Split, Hrvatska – specijalizant kliničke radiologije 06/2020 - trenutno
- Sveučilišna bolnica Agostino Gemelli Rim, Italija – „Bracco Clinical Fellowship“ iz intervencijske radiologije (03/2025-05/2025)
- Sveučilišna bolnica Zürich, Švicarska – “ESMINT Observership”- edukacija iz liječenja akutnog moždanog udara i drugih neurointervencijskih postupaka liječenja (10/2024-12/2024)
- Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska – klinička praksa u endovaskularnim procedurama liječenja vaskularnih anomalija mozga (10/2022)
- Liječnik obiteljske medicine (05/2018 - 05/2020)
- Klinički bolnički centar Zagreb – pripravnički staž doktora medicine (10/2017-04/2018)

PUBLIKACIJE

1. Krnić D, **Sablić S**, Marinović Guić M, Budimir Mršić D, Krnić D, Roje R, Domić DŠ, Lovrić Kojundžić S. An Increase of Adropin Can Predict Depression Improvement. *Nutrients*. 2025 May 14;17(10):1666.
2. **Sablić S**, Dolić K, Budimir Mršić D, Čičmir-Vestić M, Matana A, Lovrić Kojundžić S, Marinović Guić M. Communicating Arteries and Leptomeningeal Collaterals: A Synergistic but Independent Effect on Patient Outcomes after Stroke. *Neurol Int*. 2024 Jun 2;16(3):620-630.
3. Kraljević I, **Sablić S**, Marinović Guić M, Budimir Mršić D, Štula I, Dolić K, Benzon B, Košta V, Čaljkusić K, Marčić M, Šupe D, D, Lovrić Kojundžić S. The Importance of Increased Serum GFAP and UCH-L1 Levels in Distinguishing Large Vessel from Small Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2024 Mar 7;12(3):608.
4. **Sablić S**, Dolić K, Kraljević I, Budimir Mršić D, Čičmir-Vestić M, Benzon B, Lovrić Kojundžić S, Marinović Guić M. The Presence of Communicating Arteries in the Circle of Willis Is Associated with Higher Rate of Functional Recovery after Anterior Circulation Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2023 Nov 9;11(11):3008.
5. Kojundžić SL, **Sablić S**, Budimir Mršić D, Marinović Guić M, Kraljević I, Benzon B, Dragičević D. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke COVID-19 and Non-COVID-19 Patients: A Single Comprehensive Stroke Center Study. *Life (Basel)*. 2023 Jan 9;13(1):186.
6. **Sablić S**, et al. Post-Covid-19 Recurrent Lower Limb Ischemia in Healthy Young Patient. *Hrvatski časopis zdravstvenih znanosti*, vol. 2, br. 2, 2022, str. 136-139.
7. **Sablić S**, Lovrić Kojundžić S, Budimir Mršić D, Dragičević D, Marinović Guić M, Kraljević I, Matana A. Clinical characteristics and laboratory parameters of deep venous thrombosis after SARS-CoV-2 infection in a non-hospital setting - a single-center retrospective study. *Croat Med J*. 2022 Oct 31;63(5):448-452.
8. Dželalija B, Medić A, Pem Novosel I i **Sablić S**. (2015). Zoonoses in Republic of Croatia. *Infektološki glasnik*, 35 (2-3), 45-51.

KONGRESNE PUBLIKACIJE

1. Third international conference on coagulation **2022**

Poster prezentacija: "Post-COVID-19 recurrent lower limb ischemia in healthy young patient" Sara Sablić, Maja Marinović Guić, Ivan Kraljević, Sanja Lovrić Kojundžić

2. International Neuroimaging Symposium **2023**

Poster prezentacija: "Brain Atrophy in Toddler Caused by Vitamin B12 Deficiency Case Report"

Sara Sablić, Ana Čarić, Sanja Lovrić Kojundžić, Maja Marinović Guić, Ivan Kraljević

Poster presentation "Unusual Cause of Leptomeningeal Enhancement o Case Report"

Sara Sablić, Maja Marinović Guić, Sanja Lovrić Kojundžić, Ivan Kraljević

3. 8th Congress of Croatian Society of Radiology with international participation **2023**

Poster prezentacija "Isolated perinephric lymphoma – a case report"

Sara Sablić, Verica Franić, Danijela Budimir Mršić

4. 5th Croatian Neuroradiological meeting **2023**

Poster prezentacija "The Presence of Communicating Arteries in the Circle of Willis Is Associated with Higher Rate of Functional Recovery after Anterior Circulation Ischemic Stroke"

Sara Sablić, Krešimir Dolić, Ivan Kraljević, Danijela Budimir Mršić, Mate Čičmir-Vestić, Benjamin Benzon, Sanja Lovrić Kojundžić, Maja Marinović Guić

5. European Congress of Radiology **2024**

Poster prezentacija "Effect of thrombus volume on clinical outcomes of thrombectomy for stroke patients"

Kraljević Ivan, Aralica Vidović Maja, Sablić Sara, Lovrić Kojundžić Sanja, Marinović Guić Maja, Dolić Krešimir

6. 50th Meeting of the Radiologists of the Alpe-Adria Region **2024**

Poster prezentacija “The impact of communicating arteries on mechanical thrombectomy”

Sablić Sara, Dolić Krešimir

7. 16th Congress of European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy **2024**

Poster prezentacija “Correlation of leptomeningeal recruitment during acute ischemic stroke with CT perfusion values and patient outcomes”

Sara Sablić, Krešimir Dolić, Sanja Lovrić Kojundžić, Maja Marinović Guić

OSTALO

Recenzent za BMC Neurology, BMC Medical Imaging, Clinical and Applied

Thrombosis/Hemostasis i Scientific Reports