

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Kristina Marušić

PREDILEKCIJSKA MJESTA ZA NASTANAK ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA I
NJIHOVA POVEZANOST SA DETEKTIRANIM ANATOMSKIM VARIJACIJAMA
INTRAKRANIJSKIH KRVNIH ŽILA

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Kristina Marušić

PREDILEKCIJSKA MJESTA ZA NASTANAK ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA I
NJIHOVA POVEZANOST SA DETEKTIRANIM ANATOMSKIM VARIJACIJAMA
INTRAKRANIJSKIH KRVNIH ŽILA

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

Mentor rada: prof.dr.sc. Antonio Kokot, dr.med.

Rad ima 95 stranica.

Disertacija je izrađena na Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju bolnice Hopital Nord, sastavnice Sveučilišta Jean- Monnet, St.Etienne u Francuskoj te na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

„Aut vivam inveniam aut faciam“

ZAHVALA

Na samom početku želja mi je zahvaliti se osobama koje su mi pomogle u akademskom kao i personalnom putu, a koje su dale neizostavan doprinos ovome radu kako u njegovoj izradi tako i nesebičnom potporom i savjetima tijekom same izrade.

Mentoru, kolegi i dragom prijatelju, prof.dr.sc. Antoniu Kokotu, zahvaljujem se na nesebičnoj energiji, entuzijazmu i strpljenju koju je bio spreman uložiti u izradu ovoga rada; čovjeku koji je svojim savjetima i razumijevanjem bio uz mene pri svakoj etapi mog kako profesionalnog, tako i osobnog puta.

Prof.dr.sc. Silvi Butković- Soldo i prof.dr.sc. Aleksandru Včevu na savjetima u svakodnevnom radu tijekom poslijediplomskog studija te moralnoj potpori tijekom izrade ovog doktorata.

Djelatnicima Zavoda za kliničku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Jean Monnet kao i Sveučilišnoj bolnici Hopital Nord, St. Etienne u Francuskoj, osobito prof. Fabrice Guy Barallu i prof. Claire Boutet na pomoći pri odabiru pacijenata, provođenju selekcije te analizi slikovnog materijala.

Svojem suprugu Goranu i mojim roditeljima na neizmjerneoj ljubavi, nesebičnoj potpori, razumijevanju, požrtvovnosti i životnim smjernicama bez kojih bih teško napredovala kako osobno tako i profesionalno. Ovaj rad posvećen je prvenstveno njima.

Kristina Marušić

SADRŽAJ

<u>1.</u>	UVOD	1
<u>1.1.</u>	Cerebrovaskularni incidenti.....	1
<u>1.2.</u>	Ishemijski moždani udar.....	2
<u>1.2.1.</u>	Patofiziološki mehanizmi nastanka ishemijskog moždanog udara	4
<u>1.2.2.</u>	Klinička procjena ishemijskog moždanog udara.....	7
<u>1.2.3.</u>	Slikovni dijagnostički prikaz ishemijskog moždanog udara i moždane cirkulacije	10
<u>1.2.4.</u>	Protokol dijagnostike moždanog udara	12
<u>1.3.</u>	Cerebralna cirkulacija i Willisov krug.....	17
<u>1.3.1.</u>	Willisov krug	19
<u>1.3.2.</u>	Anatomske varijacije Willisova kruga i ishemijski moždani udar	21
<u>1.3.3.</u>	Poznate varijacije Willisova kruga	24
<u>1.3.4.</u>	Prednja moždana cirkulacija i ishemija	27
<u>1.3.5.</u>	Stražnja moždana cirkulacija i ishemija	34
<u>2.</u>	HIPOTEZA	39
<u>3.</u>	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
<u>4.</u>	MATERIJALI I METODE	41
<u>4.1.</u>	Ustroj studije.....	41
<u>4.2.</u>	Ispitanici	42
<u>4.3.</u>	Metode	43
<u>4.4.</u>	Statistička obrada podataka	47
<u>5.</u>	REZULTATI.....	48
<u>6.</u>	RASPRAVA	62
<u>7.</u>	ZAKLJUČAK	75
<u>8.</u>	SAŽETAK.....	76
<u>9.</u>	SUMMARY	77
<u>10.</u>	LITERATURA.....	78
<u>11.</u>	ŽIVOTOPIS	90

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACA	Prednja cerebralna arterija (engl. <i>Anterior cerebral artery</i>)
ACA A1	Proksimalni segment prednje cerebralne arterije (engl. <i>Proximal segment of anterior cerebral artery</i>)
ACC	Zajednička karotidna arterija (engl. <i>Common carotid artery</i>)
ACE	Vanjska karotidna arterija (engl. <i>External carotid artery</i>)
AchA	Prednja koroidalna arterija (engl. <i>Anterior choroidal artery</i>)
Acom	Prednja komunikantna arterija (engl. <i>Anterior communicating artery</i>)
ADC map	Prividni difuzijski koeficijent (engl. <i>Apparent diffusion coefficient</i>)
AICA	Prednja donja cerebelarna arterija (engl. <i>Anterior inferior cerebellar artery</i>)
CE –MRA	Kontrastom pojačana magnetska rezonantna angiografija (engl. <i>Contrast-enhanced magnetic resonance angiography</i>)
CNS	
CoW	Willisov krug (engl. <i>Circle of Willis</i>)
CT	Kompjuterizirana tomografija (engl. <i>Computerized tomography</i>)
CVI	Crebrovaskularni inzult (engl. <i>Cerebrovascular insult</i>)
DWI	Difuzijski mjereno oslikavanje magnetskom rezonancijom (engl. <i>Diffusion weighted imaging</i>)
FLAIR	Potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (engl. <i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>)
GRE	Gradijentna eho sekvenca (engl. <i>Gradient echo sequences</i>)
HMU	Hemoragijski moždani udar
ICA	Unutarnja karotidna arterija (engl. <i>Internal carotid artery</i>)
IMU	Ishemijski moždani udar
LACI	Lakunarni moždani udar (engl. <i>Lacunar cerebral infarct</i>)

MCA	Srednja moždana arterija (engl. <i>Medial cerebral artery</i>)
MIP	Projekcija maksimalnog intenziteta (engl. <i>Maximum Intensity Projection</i>)
MR	Magnetska rezonancija (engl. <i>Magnetic resonance</i>)
MRA	Angiografsko snimanje magnetskom rezonancijom (engl. <i>Magnetic resonance angiography</i>)
MRI	Oslikavanje magnetskom rezonancijom (eng. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
PACI	Djelomični infarkt prednje moždane cirkulacije (engl. <i>Partial anterior circulation infarct</i>)
PCA	Stražnja cerebralna arterija (engl. <i>Posterior cerebral artery</i>)
PCA P1	Proksimalni segment stražnje cerebralne arterije (engl. <i>Proximal segment of posterior cerebral artery</i>)
PchA	Stražnja koroidalna arterije (engl. <i>Posterior choroidal artery</i>)
PCT	Perfuzijska kompjuterizirana tomografija (engl. <i>Perfusion computerized Tomography</i>)
Pcom	Stražnja komunikantna arterija (engl. <i>Posterior communicating artery</i>)
PICA	Stražnja donja cerebelarna arterija (engl. <i>Posterior inferior cerebellar artery</i>)
pMRI	Perfuzijsko oslikavanje magnetskom rezonancijom (engl. <i>Perfusion magnetic resonance imaging</i>)
RaH	Rekurentna (povratna) Heubnerova arterija (engl. <i>Recurrent artery of Heubner</i>)
SA	Podključna arterija (engl. <i>Subclavian artery</i>)
SWI	MRI pulsna sekvenca osjetljiva na spojeve koji iskrivljuju lokalno magnetsko polje (engl. <i>Suceptibility-weighted images</i>)
TACI	Potpuni infarkt prednje moždane cirkulacije (engl. <i>Total anterior circulation</i>) infarct”
TIA	Tranzitorni ishemijski napad (engl. <i>Transient ischemic attack</i>)
TOAST	klasifikacija ishemijskog moždanog udara (<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>)

- T1- FS Sekvenca vremena relaksacije koja prikazuje supresiju masti (eng. *Fat-saturated T1 Weighted Imaging*)
- T2 vrijeme relaksacije protona (eng. *T2 gradient recalled echo*)
- T2* vrijeme relaksacije protona (eng. *T2* gradient recalled echo*)
- VA Vertebralna (kralježnička) arterija (engl. *Vertebral artery*)
- 3D-TOF-MRA Trodimenzionalna sekvenca magnetske rezonance za prikaz krvožilja (engl. *Three dimensional Time-of-flight angiography*)

POPIS TABLICA

Tablica 1.	Različite vrste varijacija u prednjem dijelu Willisova kruga te korelacija sa njihovim egzaktnim mjestom kod pacijenata s ishemičnom lezijom mozga.....	51
Tablica 2.	Prevalencija različitih vrsta varijacija u stražnjem dijelu Willisova kruga te korelacija sa njihovim egzaktnim mjestom kod pacijenata s ishemičnom lezijom.....	52

POPIS SLIKA

Slika 1.	Klasifikacija ishemijskih moždanih udara u podskupine na temelju pretpostavljenih mehanizama.....	3
Slika 2.	Radiološke sekvence protokola za moždani udar koje daju informaciju o stanju moždanog parenhima i vaskulature, a kojima je cilj rapidna vizualizacija ishemije, procjena zahvaćenog područja te stanje vaskulature.....	13
Slika 3.	Različite radiološke sekvence dobivene magnetskom rezonancijom kojima se koristimo kako bismo postavili dijagnozu moždanog udara	14
Slika 4.	Tipična konfiguracija Willisovog kruga	20
Slika 5.	Shematski dijagram anatomskih varijacija prednjeg dijela Willisova kruga.....	26
Slika 6.	Shematski dijagram anatomskih varijacija stražnjeg dijela Willisova kruga.....	27
Slika 7.	Shematski prikaz opskrbnog područja prednje moždane arterije.....	28
Slika 8.	Prikaz ishemije opskrbnog područja prednje cerebralne arterije povezan s anatomskom varijacijom Willisova kruga.....	29
Slika 9.	Shematski prikaz opskrbnog područja srednje moždane arterije	34
Slika 10.	Prikaz ishemije opskrbnog područja srednje cerebralne arterije povezan s anatomskom varijacijom Willisova kruga	32
Slika 11.	Shematski prikaz opskrbnog područja prednje koroidalne arterije	33
Slika 12.	Prikaz ishemije opskrbnog područja prednje koroidalne arterije povezan s anatomskom varijacijom Willisova kruga	34

Slika 13.	Shematski prikaz opskrbnog područja stražnje moždane cirkulacije	35
Slika 14.	Prikaz ishemije opskrbnog područja stražnje cerebralne arterije povezan s anatomskom varijacijom Willisova kruga	36
Slika 15.	Prikazi Willisova kruga angiografskom metodom magnetske rezonancije koji pokazuju učestale anatomske varijacije prednjeg dijela vaskularnog prstena	49
Slika 16.	Prikazi Willisova kruga angiografskom metodom magnetske rezonancije koji pokazuju učestale anatomske varijacije stražnjeg dijela vaskularnog prstena	50
Slika 17.	Broj pacijenata određene dobi oboljelih od moždanog udara u odnosu na cerebralnu topografiju.....	53
Slika 18.	Spol pacijenata u odnosu na cerebralnu topografiju.....	54
Slika 19.	Lokalna razdioba anatomske varijacije Willisova kruga u odnosu na cerebralnu topografiju	55
Slika 20.	Odnos kompletnosti Willisova kruga u njegovom prednjem i stražnjem segmentu u odnosu na cerebralnu topografiju.....	56
Slika 21.	Odnos tipičnosti Willisova kruga u njegovom prednjem i stražnjem segmentu u odnosu na cerebralnu topografiju	57
Slika 22.	Odnos cerebralne topografije prema broju pacijenata svrstanih po lokaciji anatomske varijacije i vrsti anatomske varijacije anteriornog dijela Willisova kruga.	59
Slika 23.	Odnos cerebralne topografije prema broju pacijenata svrstanih po lokaciji anatomske varijacije i vrsti anatomske varijacije posteriornog dijela Willisova kruga.	61

1. UVOD

1.1. Cerebrovaskularni incidenti

Moždani udar ili cerebrovaskularni inzult (CVI) na globalnoj razini predstavlja drugi po učestalosti uzrok smrtnosti diljem svijeta, a isto tako vodeći je uzrok invalidnosti (1). U današnje vrijeme kada su cerebrovaskularne bolesti pod povećalom zdravstvene zajednice i predmet su konstantnog proučavanja upravo zbog svoje globalne sveprisutnosti, spoznaje kojima raspolažemo pokazuju nam kako ovo područje još uvijek ima brojne nepoznanice koje pobuđuju interes istraživača diljem svijeta i svojevrsni su izazov u ovoj, na prvi pogled, poznatoj bolesti.

Procjenjuje se da CVI godišnje pogađa oko sedam stotina tisuća ljudi diljem svijeta. Preživjeli od moždanog udara u 30% slučajeva će patiti od trajnih posljedica tog incidenta, dok će njih 20% trebati trajni rehabilitacijski program. Smrtnost prilikom CVI može doseći do 15% ako se radi o akutnom primarnom incidentu koji je bio naveden kao razlog dolaska u bolnicu, a čak 25% osoba će preminuti od posljedica moždanog udara unutar mjesec dana od nastanka prvih simptoma (2, 3). Osim što je vidljivo da ova bolest značajno utječe na kvalitetu života samog pojedinca, ona također predstavlja i ekonomsko opterećenje zdravstvenog sustava. Svijetla točka u ovoj prilično tmurnoj priči jest činjenica da će se većina ljudi koji su bili žrtve ove bolesti ipak vratiti svome početnom zdravstvenom stanju nakon nekog vremena. Također, ukupna smrtnost od moždanog udara opada, kako u svijetu, tako i u Europi, no samo kada govorimo o razvijenim zemljama (2). Taj fenomen je uglavnom posljedica poboljšanog pristupa ovom kompleksnom problemu kao i boljoj zdravstvenoj skrbi s posljedičnim rastom troškova zdravstvene zaštite. Medicinski stručnjaci i znanstvenici svjesni su rizika koji dovode do nastanka cerebrovaskularnog incidenta, a koje popularno dijelimo u čimbenike na koje možemo i na one na koje ne možemo utjecati. Vodeća teorija o njihovoj etiologiji je ona multi-modalnog podrijetla koja uključuje čimbenike obje kategorije: hipertenziju, uživanje duhana, dislipidemiju, dijabetes, starosnu dob, rasnu i etičku pripadnost, porođajnu težinu te genetsku predispoziciju (4).

U kliničkoj praksi, CVI-i, uz subarahnoidalna krvarenja, dijele se u još dvije glavne skupine: ishemijske i hemoragijske udare. Hemoragijski moždani udar (HMU) uzrokuje oštećenje mozga kompresijom na susjedne moždane strukture i tako radi izravnu neuronsku ozljedu posljedično krvarenju na mjestu nastanka. Ishemijski moždani udar (IMU) pak ima drugačiji način nastanka koji

se temelji na formaciji embolusa ili ugruška koji može biti posljedica udaljene embolije ili je posljedica aterotrombotske okluzije. U oba slučaja dolazi do deprivacije hranjivih tvari moždanom tkivu koje je ovisno o stanju vaskulature koja opskrbljuje određeni teritorij i iste doprema na ciljano mjesto. Zasebno se još spominje i tranzitorni ishemijski incident (engl. *Transient ischemic attack, TIA*) koja označava nastanak fokalne ishemije mozga s popratnim motoričkim deficitom koji se povlači za manje od jednog sata (5).

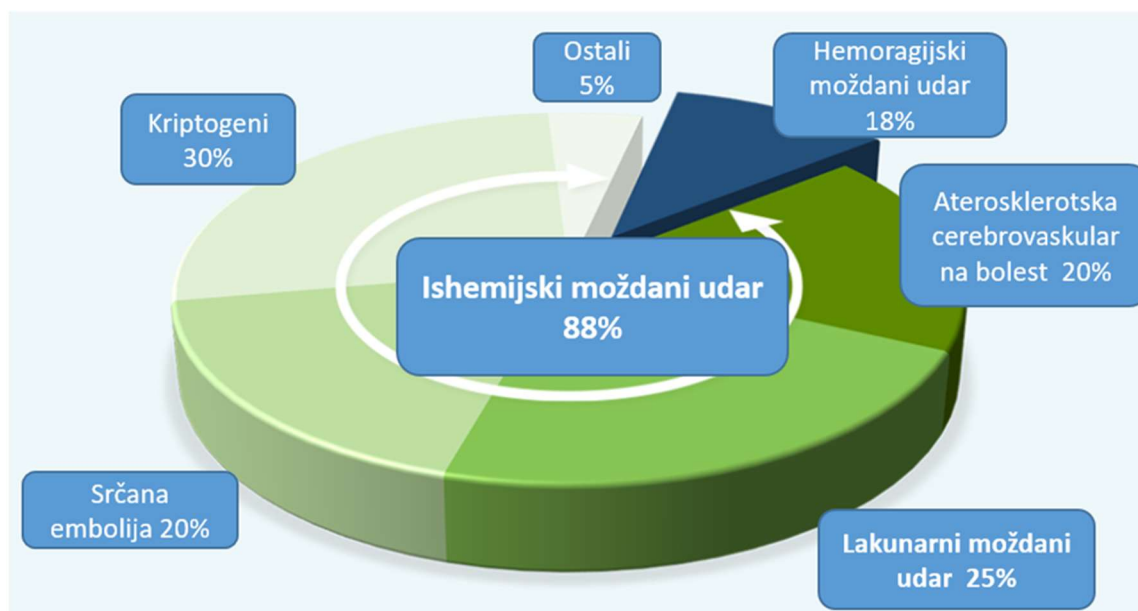
Prognoza CVI-a kao i dugoročni učinci na životnu kvalitetu pojedinca značajno ovise o neposrednoj i pravovremenoj dijagnostici, u čiji prilog govore i razni nacionalni kao i svjetski programi kojima je glavni naglasak na brzom i adekvatnom prepoznavanju znakova moždanog incidenta (4). Sve cerebrovaskularne bolesti usko su povezane se krvnim žilama koje opskrbljuju ili odvođe krv iz moždanog tkiva, stoga je neophodno poznavanje patofizioloških kaskadnih mehanizama koji se javljaju unutar vaskularnog sustava kako bi naše razumijevanje istih napredovalo i time pridonijelo planiranju učinkovitijih terapijskih, ali i preventivnih strategija.

U epidemiološkim studijama moždani udar definiran je kliničkim nalazima i simptomima koji idu u prilog žarišnih (ili globalnih) poremećaja cerebralne funkcije koji traju više od 24 sata bez očitog uzroka koji bi bio avaskularnog podrijetla (2, 3). Danas postoje smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koje se redovito upotunjavaju novim spoznajama, a kako je u slučaju ove bolesti poznato da je vrijeme najbitnije kada se radi o mozgu, svako istraživanje koje se bavi ovim problemom pridonosi učinkovitijem razumijevanju i djelovanju u smjeru smanjenja velikog broja ljudi pogođenih ovim relevantnim javno-zdravstvenim i ekonomskim problemom (6).

1.2. Ishemijski moždani udar

IMU je vrsta CVI-a kod koje dolazi do deprivacije krvne opskrbe moždanog tkiva kisikom. Njegova važnost te često isticanje naspram hemoragijskog moždanog udara leži u činjenici da je oko 87% svih CVI-a zapravo ishemijske prirode (7). IMU radi lakše orijentacije dijelimo na one prednje cirkulacije i one stražnje cirkulacije. U prvu skupinu ubrajamo infarkt prednje cerebralne arterije (eng. *Interior cerebral artery, ACA*), infarkt srednje cerebralne arterije (eng. *Middle cerebral artery, MCA*), lakunarni infarkt te striatokapsularni infarkt. U infarkte stražnje cirkulacije svrstavamo infarkt stražnje cerebralne arterije (eng. *Posterior cerebral artery, PCA*), cerebelarni infarkt i infarkt moždanog debla, infarkt srednjeg mozga, infarkt ponsa te medularni infarkt (8, 9). IMU se klasificira u podskupine na temelju pretpostavljenih mehanizama pa tako razlikujemo embolijski moždani udar,

lakunarni infarkt, hemodinamički infarkt, privremeni ili tranzitorni ishemijski napad, reverzibilni ishemijski neurološki deficit (RIND), IMU i moždani infarkt u razvoju (Slika 1.).



Slika 1. Klasifikacija ishemijskih moždanih udara u podskupine na temelju pretpostavljenih mehanizama

Mozak se smatra daleko najranjivijim organom kada je u pitanju hipoksija i ozljeda tkiva uslijed iste. Hipoksična ozljeda može nastati kao rezultat moždane vaskularne okluzije embolijskog porijekla ili formacijom tromba unutar krvne žile na samome mjestu gdje će se opstrukcija dogoditi. Udaljeni emboli obično potječu iz lijeve pretkljetke, lijeve kljetke ili iz karotidnog stabla (10). Neurološke manifestacije kao posljedica tih događaja nastupit će relativno brzo no trajna stanična ozljeda uslijediti će s vremenskim odmakom koji može biti varijabilan. Neurološki simptomi i znakovi IMU-a obično se pojavljuju iznenada, no iza kulisa kliničkih znakova za njihovu manifestaciju potrebno je vrijeme. IMU se klinički manifestira nizom simptoma koji uključuju paralizu, parezu, ataksiju, povraćanje i patologiju vidnog polja, no simptomatologija se može razlikovati ovisno o mjestu opstrukcije te stanju kolateralne cirkulacije (7, 10). IMU općenito uzrokuje jedan od tri patogena mehanizma: ateroskleroza (eng. *Atherosclerosis*, *ATS*) velikih arterija u ekstrakranijalnoj cirkulaciji kao i *ATS* velikih intrakranijalnih arterija te intrakranijalna bolest malih krvnih žila koja je uzrok lakunarnih ishemijskih incidenata (4, 11). Sve tri navedene vrste mehanizma nastanka čine oko 75% svih IMU-a, dok u 20% slučajeva nismo u stanju odrediti jasan uzrok unatoč odgovarajućim

dijagnostičkim metodama te ih svrstavamo u skupinu kriptogenih ili skrivenih moždanih udara (7). Kod osoba mlađe životne dobi mehanizmi nastanka se uvelike razlikuju od onih u starijoj populaciji, tako da je arterijska disekcija najčešći pojedinačni uzrok IMU-a kod osoba mlađih od 25. godina (12). ATS IMU češći je u starijih osoba, a javlja se bez upozorenja u više od 80% slučajeva gdje TIA koja je nastupila nekoliko mjeseci prije incidenta predstavlja krucijalni upozoravajući znak i nosi sa sobom rizik za njegovo ponavljanje. Patofiziologija je slična onoj kod ishemijske bolesti srca: aterosklerotski plak u cerebralnoj arteriji ulcerira te time pokreće kaskadnu agregaciju trombocita i koagulaciju fibrina modelirajući tromb koji tada blokira arteriju. ATS započinje u mladosti te na njezin nastanak utječu razni čimbenici, a kumulativnim efektom dolazi do rasta i širenja lezije koja se porastom životne dobi klinički manifestira ovisno o stupnju zahvaćenosti krajnjih ogranaka određene krvne žile. Osnovna patološka lezija je ATS plak, a najčešće primarne lokacije plaka su aorta, koronarne arterije, karotidne arterije s pripadajućim bifurkacijama te bazilarna arterija (10, 12). Osim tri najvažnija etiološka mehanizma nastanka, ishemija može nastati i kao rezultat luminalne opstrukcije i to kao rezultat ne inflamatorne vaskulopatije (bolest Moyamoya, Sneddonov sindrom, fibromuskularna displazija, Burgerova bolest, maligna atrofična papuloza, migrena, itd.), kompresije arterijskog lumena (različite hernijacije ili pojava mase), raznih vaskulitisa, vazospazma (meningitis, Call-Fleming sindrom) te angiotrofičnih limfoma kao što je intravaskularni limfom ili granulomatozni limfoid (13).

1.2.1. Patofiziološki mehanizmi nastanka ishemijskog moždanog udara

Trenutačno znanje o patofiziologiji cerebralne ishemijske obuhvaća mehanizme koji pridonose gubitku staničnog integriteta i razaranju tkiva. Mehanizmi oštećenja stanica uključuju ekscitotoksičnost, oksidativni stres, stvaranje slobodnih radikala, apoptozu i upalu. Genetski i spolni čimbenici također su se pokazali važnim medijatorima patomehanizama prisutnih u obje situacije ozljede. Međutim, činjenica da ove ozljede proizlaze iz različitih vrsta primarnih inzulta dovodi do različitih obrazaca stanične ranjivosti kao i spektra procesa ozljede. Teški cerebralni ishemijski inzulti dovode do metaboličkog stresa, ionskih poremećaja i složene kaskade biokemijskih i molekularnih događaja koji u konačnici uzrokuju smrt neurona (14, 15)

Iako točni stanični putovi ishemijske i infarkta nisu do kraja razjašnjeni, smatra se da postoje četiri mehanizma koji se međusobno preklapaju, a to su: ekscitotoksičnost, stanična depolarizacija, upala te apoptoza. Ekscitotoksičnost i depolarizacija su procesi koji se javljaju u roku od nekoliko minuta ili sati od ishemijske ozljede, dok se upala i programirana stanična smrt javljaju u roku od nekoliko

sati ili dana. Klinički značaj ovih različitih mehanizama jest u mogućnosti vizualizacije svake od etape tih entiteta danas dostupnim metodama neuroradiološkog oslikavanja mozga. Nadalje, mogućnost ciljane terapije i utjecaj na stanični put vodi ka sprječavanju ili odgađanju oštećenja neuronskih stanica i povećanju potencijala depriviranog moždanog tkiva za oporavak.

Kao obilježje ishemijskog moždanog udara, prekinut cerebralni protok krvi osiromašuje mozak kisikom i glukozom, što dovodi do poremećene sinteze ATP-a i manjka energije, kao i poremećene ionske homeostaze i acidobazne neravnoteže. Sve te promjene rezultiraju cerebralnim neuropatološkim promjenama poput edema mozga, neuroinflamacije i smrti živčanih stanica koje na kraju podupiru ozbiljne neurološke ispade (14). Teška ishemija dovodi do metaboličkog stresa, što dovodi do iscrpljivanja esencijalnih energetskih metabolita, uključujući ATP i fosfokreatin. Anoksična ozljeda može dovesti do otpuštanja ekscitatornih aminokiselina izazvanog kalijem, otvaranja ionskih kanala povezanih s glutamatnim receptorom i priljeva Ca^{2+} . S reperfuzijom se razine tih metabolita mogu normalizirati, što ukazuje na normalizaciju staničnih funkcija i ionske homeostaze (15). Postignut je napredak u otkrivanju patogeneze i mehanizama moždanog udara, uključujući staničnu ekscitotoksičnost, mitohondrijske disfunkcije, neuroupalnu aktivnost, oštećenje krvno moždane barijere i procese stanične smrti (14, 15). U tim patološkim prijelazima aktiviraju se različiti signalni putovi, a njihova ciljana regulacija mogla bi poslužiti kao potencijalna terapijska strategija. S obzirom na složenu patofiziologiju ishemijskog moždanog udara, popratne ozljede i signalne mehanizme treba prvo identificirati, a zatim dodatno razjasniti kako bi se mogle razviti daljnje strategije u prevenciji tih događaja.

Cerebralna ishemija rezultat je ozbiljnog smanjenja cerebralnog protoka krvi nakon srčanog zastoja, okluzije cerebralnih i ekstrakerebralnih žila koje opskrbljuju živčano tkivo ili razdoblja dugotrajne sustavne hipotenzije. Ako takvo stanje potraje dolazi do nedostatka kisika i isporuke glukoze, kao i do nakupljanja potencijalno toksičnih tvari. Budući da živčane stanice ne pohranjuju alternativne izvore energije, ta hemodinamska smanjenja mogu rezultirati smanjenjem metabolita kao što je ATP, što dovodi do metaboličkog stresa, zatajenja energije, ionskih poremećaja i ishemijske ozljede. Stanice koje su podvrgnute teškoj ishemiji mogu izgubiti funkciju u roku od nekoliko minuta od napada ili pokazati odgođenu ranjivost. Ishemijski inzulti mogu biti žarišni ili globalni, kao i trajni ili prolazni, što dovodi do reperfuzije postishemičnih područja. Ovisno o tome koliko je rano započeta reperfuzija, metabolička i ionska homeostaza mogu se vratiti i održati funkcionalnost stanica (15).

Smanjenje moždanog protoka koje rezultira metaboličkim stresom može dovesti do različitih ionske neravnoteže i oslobađanja glutamata, što dovodi do smrti neuronskih stanica. Propagirana ili nepropagirana depresija električne aktivnosti koja se obično naziva kortikalna šireća depresija (eng. *Cortical spreading depression, CSD*) ili periinfarktne depolarizacije (eng. *Peri-infarct depolarizations, PID*) pridonose oštećenju neurona u ranjivim regijama mozga kao što je ishemijska penumbra. Žarišna ishemija stvara jezgru ozbiljne hipoperfuzije gdje je protok smanjen na 15 - 18 mililitara na 100 grama u minuti. Ova je jezgra okružena rubom još uvijek vitalnog tkiva gdje protok krvi može biti samo blago smanjen. Ishemijska jezgra, ako se ne reperfuzira, općenito napreduje u ishemijski infarkt gdje su svi stanični elementi nekrotični. S teškom žarišnom ishemijom, smrt neuronskih stanica može se pokazati unutar nekoliko sati nakon inzulta. Regija penumbre koja okružuje ishemijsku jezgru karakteristično sadrži očuvano ionsko stanje i može prikazati raspršene ishemijske neurone unutar intaktnog neuropila. Evolucija ovih staničnih događaja može potrajati od nekoliko sati pa do nekoliko dana, ovisno o prirodi ishemijskog inzulta i prisutnosti perineuronske depolarizacije. Nakon žarišne ishemije, višestruke epizode kortikalne šireće depolarizacije pokazane su kako u penumbri, tako i u udaljenijim regijama mozga koje uzrokuje intracelularni kalcij koji depolarizira stanice i uzrokuje metabolički stres i indukciju niza gena i proteina u područjima udaljenim od infarkta.

Postojanje penumbre otvara mogućnost šireg terapijskog prozora u kojemu je moguće terapijski djelovati na uspostavu normalnog staničnog metabolizma u zahvaćenom području moždanog tkiva. Međutim, još uvijek nije jasno koliko dugo penumbralna regija ostaje u potencijalno održivom stanju iako predloženi modeli govore u prilog vremenskom period od 18 i više sati (16). Cerebralna ishemija uzrokuje i cerebralno oticanje, odnosno edem koji je dijelom citotoksičan a dijelom vazogen. Citotoksični edem započinje rano, u roku od nekoliko minuta od početka moždanog udara te utječe više na sivu nego na bijelu tvar. Vazogeni edem započinje kasnije, u roku od nekoliko sati od početnog ishemijskog incidenta i izraženiji je u bijeloj tvari (16). Ishemijski cerebralni edem doseže svoj maksimum za dva do četiri dana, a zatim ulazi u fazu smanjivanja koja traje tjedan ili dva. Cerebralni edem ne samo da povećava lokalni hidrostatski tlak i dodatno kompromitira protok krvi, već uzrokuje i učinak mase pomicanjem moždanih struktura koji može znatno pogoršati simptomatologiju. Budući da vaskularni endotel igra važnu ulogu u održavanju krvno-moždane barijere kao i na odgovor vazoaktivnih tvari učinci ishemije na endotelnu funkciju trenutno su kritično područje istraživanja.

Mehanizmi nekrotične i apoptotičke stanične smrti također su uključeni u patogenezu ishemijskog moždanog udara. Mozak je ranjiv na oksidativni stres zbog svoje visoke stope oksidativne metaboličke aktivnosti. Oksidativni stres koji dovodi do nakupljanja kalcija, mitohondrijske disfunkcije i proizvodnje reaktivnih kisikovih radikala važan je mehanizam stanične smrti nakon ishemijskih ozljeda (14, 15). Upala, obrambeni mehanizam domaćina koji je pokrenut ozljedom ili infekcijom, proces je kroz koji leukociti u krvi (neutrofili, monociti/makrofagi, T-stanice) i topivi čimbenici (citokini, kemokini, komplement, lipidni nusproizvodi) pokušavaju vratiti homeostazu tkiva. Upalni odgovor u središnjem živčanom sustavu (eng. *Central Nervous System, CNS*) može imati različite posljedice na ishod, ovisno o stupnju upalnog odgovora i kada se javlja. Dok akutni upalni događaji mogu sudjelovati u sekundarnim procesima ozljede, odgođeni upalni događaji mogu biti reparativni (15).

Nakon cerebralne ishemije i oštećenja endotela, aktivirani trombociti stupaju u interakciju s endotelom i olakšavaju njegovu pretvorbu iz protuupalnog, antitrombotičnog stanja u proupalno, protrombotičko stanje. Ove promjene su posredovane kroz promijenjenu ekspresiju otpuštenih i staničnih signalnih molekula. Izmijenjena ekspresija adhezijske molekule potiče međudjelovanje stanica koje su ključne za upalne i trombotičke procese. Povećana ekspresija endotelnih adhezijskih molekula opažena je u različitim modelima ishemijskog moždanog udara, s održanim razinama do 24 sata nakon reperfuzije. Leukociti mogu pridonijeti oštećenju od moždanog udara ponovnim začepljenjem žila nakon reperfuzije ili ulaskom u infarktno tkivo i pogoršanjem stanične smrti putem citotoksičnih interakcija (15).

Neurokemijski odgovor na cerebralnu ishemiju također ima slične karakteristike. Obrasci otpuštanja neurotransmitera ovise o regijama mozga koje se analiziraju sa ili bez reperfuzije. Očito, potrebno je provesti više istraživanja u ovom važnom području kako bi se poboljšalo naše razumijevanje o tome koji bi patofiziološki događaji trebali biti ciljana meta za terapijske intervencije akutnih IMU-a.

1.2.2. Klinička procjena ishemijskog moždanog udara

Prilikom zaprimanja pacijenta s moždanim udarom u bolnicu, radi kvalitetnije obrade i usmjeravanja ka pravoj etiologiji već niz godina postoje razne smjernice koje olakšavaju selekciju i daljnje usmjeravanje pacijenata. Postoji nekoliko shema koje klasificiraju IMU sukladnoj pripadajućoj patofiziologiji. Cerebralni ishemijski infarkt definira se kao stanična smrt koja se može pripisati ishemiji, na temelju patoloških, slikovnih, objektivnih i/ili kliničkih dokaza. IMU se može

klasificirati u podtipove prema TOAST klasifikaciji (eng. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) na onaj uzrokovan ATS velikih arterija, kardioembolijski incident, okluziju malih žila, moždani udar drugog uzroka te moždani udar neutvrđenog uzroka (17). U prvoj kategoriji, ATS promjenama su zahvaćene velike arterije, ekstrakranijalne (zajedničke i unutarnje karotidne arterije, kralješnične arterije) i intrakranijalne (srednja, prednja i stražnja arterija, bazilarna arterija) krvne žile. Na kardioemboliju otpada otprilike petina IMU. Najčešći razlog kardioembolijskog moždanog udara je fibrilacija atrijska. Neki od izvora kardioembolije su i otvoreni foramen ovale, bioprotetički ili mehanički srčani zalisci, ventrikularni trombus uslijed infarkta miokarda, endokarditis, dilatativna kardiomiopatija te ostali uzroci. Bolest malih žila zahvaća male proodne intracerebralne arterije koje proizlaze iz distalne kralježničke arterije, bazilarne arterije i proksimalne grane ili srednje, prednje ili stražnje cerebralne arterije. Okluzija malih žila obično se pripisuje proliferaciji i lipohijalinozi srednjih dijelova arterijske stijenke sačinjenih od glatkih mišića i elastičnog tkiva uslijed hipertenzije. Bolest malih žila uzrokuje takozvane lakunarne infarkte. Moždani udar drugog utvrđenog uzroka uključuje ne ATS vaskulopatije poput arterijske disekcije i vaskulitisa. Posljednja podvrsta inzulta prema TOAST klasifikaciji, tj. moždani udar neodređene etiologije, uključuje moždane udare kojima se ne može utvrditi uzrok te moždani udar dva ili više utvrđenih uzroka. Kriteriji TOAST korisni su za klasifikaciju podtipova moždanog udara u kliničkim ispitivanjima i epidemiološkim studijama, kao i za svakodnevno upravljanje unutar bolničkog sustava s obzirom na strategije sekundarne prevencije. Svaki bolnički sustav, odnosno hitni prijem u sklopu istoga, raspolaže sa paletom mogućih alata kojima diferencijalno-dijagnostički dolazi do točnog odgovora i pravilnog usmjeravanja svakog pojedinog slučaja u kaskadi zbrinjavanja IMU-a (17, 18).

Glavni prognostički čimbenik koji će smanjiti stopu komplikacija i trajnih morbiditeta je rano postavljanje dijagnoze moždanog udara, zajedno s određivanjem vrste i etiologije. Temeljita anamneza s ispravnim fizikalnim pregledom pomoći će u određivanju vrste moždanog udara. Međutim, za postavljanje dijagnoze neizostavan dio potpune slike patološkog procesa je slikovni prikaz CNS-a i njegovih dijelova ili *neuroimaging*. Poznavanje problema ishemije na staničnoj razini od velike je važnosti jer svaku od etapa puta ka ireverzibilnom oštećenju danas možemo makroskopski promatrati novim metodama oslikavanja moždanog tkiva, a svaki opisani događaj možemo adekvatno pratiti te dobiti točne podatke o vremenu i uzroku te sukladno tome možemo djelovati na IMU. Korisni alati unutar algoritma za trijažu IMU osmišljeni su kako bi se brzo potvrdila dijagnoza moždanog udara i identificiralo pacijente koji bi mogli imati koristi od akutne reperfuzijske terapije. Provedba takvog algoritma se preporučuje u hitnim slučajevima na hitnom bolničkom prijemu koji je dostupan 24 sata dnevno 7 dana u tjednu. Svaki prijem sumnje na IMU

počinje trijažom od strane educiranog medicinskog osoblja. Slijedeća stavka u algoritmu zbrinjavanja je ispunjavanje skale prepoznavanja moždanog udara služeći se nekom od poznatih zbirnih ljestvica kako bi se utvrdilo vrijeme početka moždanog udara i premorbidna funkcija. Ljestvica ROSIER (eng. *Recognition of Stroke in the Emergency Room*), osmišljena je kako bi liječnicima na hitnom odjelu pružila okvir koji se može koristiti za procjenu pacijenata sa sumnjom na IMU brzom anamnezom i fizikalnim pregledom kako bi osigurao kvantitativni rezultat između -2 i +6. Kriterij od 7 stavki uključuje FAST (eng. *Functional Assessment Staging Tool*) elemente koji uključuju slabost lica, slabost ruke i poremećaj govora kao i slabost nogu i deficite vidnog polja. Ovi simptomi indikativni su za IMU te ako su prisutni, za svaki dodajemo jedan bod. ROSIER također uključuje procjenu gubitka svijesti ili sinkope, kao i napade koji smanjuju diferencijalno dijagnostički vjerojatnost ishemijskog moždanog udara i, ako su prisutni, dobivaju ocjenu -1. Pacijenti se smatraju potencijalno podobnima za trombolizu ako su zadovoljena tri kriterija: ROSIER zbir veći ili jednak +1, vrijeme prepoznavanja simptoma je manje ili jednako 4, 5 sata te nepostojanje ozbiljne kognitivne disfunkcije ili terminalne bolesti (19).

Iako se tromboliza mora započeti u roku od 4,5 sati od početka IMU-a, postoji vremenska nepreciznost i širenje terapijskog prozora pošto se neki od simptoma mogu povući, a opće stanje poboljšati unutar 4, 5 sata, što opravdava vrijeme čekanja. Ovisno o lokalnoj izvedivosti i resursima, pacijenta s velikom vjerojatnošću blokade velike krvne žile tim za moždani udar treba dočekati na samim vratima hitnog prijema ili intervencijske jedinice i izravno ga odvesti do aparata na kojemu će se obaviti radiološki pregled. Noviji trijažni protokoli u sklopu produljenja terapijskog prozora uzimaju u obzir sve pacijente koji se jave do 24 sata nakon početka simptoma (ili od posljednjeg poznatog vremena početka simptoma) ako su ispunjeni uvjeti s početka priče, a koji obuhvaćaju rezultat ROSIER ljestvice, nepostojanje težeg komorbiditeta te postojanje značajnog fokalnog neurološkog deficita, slabosti sa značajnim poremećajem govora i/ili hemispacijalnog zanemarivanja (19, 20).

Strategije zbrinjavanja za krajnji cilj imaju stabilizaciju bolesnika radi kontroliranja sistemskih problema koji mogu otežati oporavak od IMU-a, a uključuju respiratornu i kardiološku njegu, nadomještanje tekućina i regulaciju metabolizma, kontrolu krvnog tlaka, prevenciju i liječenje stanja kao što su epileptički napadaji, venska tromboembolija, disfagija, aspiracijska upala pluća, infekcije ili korigiranje povišenog intrakranijalnog tlaka. Neurološki status se prati pomoću provjerenih neuroloških ljestvica poput NIHSS (eng. *The national institute of Health Stroke scale*) skale tijekom prva 72 sata nakon početka moždanog udara. Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za

zdravstvo dokazano je pouzdan sustav bodovanja koji se koristi posebno za pacijente s moždanim udarom. Dizajnirala ga je skupina neurologa za istraživanje moždanog udara kako bi dokumentirala ozbiljnost neuroloških deficita u bolesnika s akutnim moždanim udarom. Sastoji se od 11 elemenata koji odražavaju budnost, motoričku, senzoričku i jezičnu funkciju bolesnika s moždanim udarom. Postupci invazivnog praćenja poput postavljanja centralnog venskog katetera i praćenja intrakranijalnog tlaka također se koriste ovisno o indikaciji (21). Nakon poduzetih prvih koraka, od krucijalne je važnosti pravovremeno i točno usmjeriti dijagnostičko razmišljanje, a korak između inicijalnog pregleda i zbrinjavanja te pružanja adekvatne terapije jest radiološka obrada.

1.2.3. Slikovni dijagnostički prikaz ishemijskog moždanog udara i moždane cirkulacije

Kada govorimo o slikovnom prikazu moždane ishemije, dobro je poznato kako kompjuterizirana tomografija (CT) ima važnu ulogu prilikom identifikacije akutnih pacijenata te razlikovanja hemoragičnog od ishemijskog moždanog udara (22). Nedvojbeno je da CT daje pouzdan odgovor kada je u pitanju intracerebralno krvarenje, no informacije o procjeni ishemijskog edema, perfuzijskog deficita te same arterijske patologije još uvijek stoje pred upitnikom kada koreliramo učinkovitost tog modaliteta sa danas sve više dostupnim novim slikovnim metodama i modalitetima. Oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR) pruža drugačiji uvid u akutni moždani udar te time nedvojbeno utječe na terapijske mogućnosti. Sposobnosti i prednosti MRI modaliteta (eng. *Magnetic resonance imaging*) temelje se na principima (dugoročnog) smanjenja troškova zdravstvene zaštite. MRI identificira problem precizno i brzo te time direktno smanjuje postotak invalidnosti i mortaliteta izazvanih moždanim udarom. MRI oslikavanje izvrsno prepoznaje pacijente koji će imati koristi od adekvatne terapije pružajući relevantne informacije na temelju kojih se formira algoritam zbrinjavanja. Danas su dostupne i sekvence koje rješavaju problem vizualizacije akutne hemoragije kao i hemoragije starijeg datuma, gdje MRI sekvence pokazuju prednost spram CT oslikavanja (23, 24). Sposobnost MRI u identifikaciji ostalih patologija CNS-a nedvojbeno je na visokoj razini, a moždanu ishemiju potrebno je diferencijalno dijagnostički odvojiti od bolesti koje ju oponašaju. Također, ako uzmemo u obzir sposobnost MRI sekvenci u procjeni ishemijskog edema i poremećaja perfuzije, evaluacije efekta mase, prepoznavanja patologije arterijske stijenke te prikaza intrakranijalnog vaskularnog sustava i anomalija vezanih za isti, dobivamo prijeko potreban alat za nadogradnju budućih algoritma u zbrinjavanju akutnog IMU-a (24). Danas MR može služiti rutinski kao prvi korak u dijagnostici pacijenata sa akutnim IMU uz nekoliko iznimaka koje se odnose na njegovu dostupnost, educiranost osoblja te specifične kontraindikacije vezane uz stanje pacijenta.

Upravo zbog tih stavki potrebne su daljnje modifikacije i nadogradnja postojećih mogućnosti MR uređaja kako bi se broj pacijenata koji zadovoljava uvjete ulaska u uređaj povećao, a svi mogući rizici sveli na minimum. CT uređaj kao prva metoda izbora u većini centara je nedvojbeno korisna alternativa koja je vezana uz ekonomske razloge, no o superiornosti CT i MR uređaja ne treba diskutirati jer oba uređaja pokazuju zavidne mogućnosti (22, 25). CT je iznimno osjetljiv na promjene sadržaja vode u moždanom tkivu i na taj način identificira volumen nepovratne moždane ozljede, dok MRI sekvence kao što su koeficijent difuzije (eng. *Diffusion-weighted imaging, DWI*) te prividni koeficijent difuzije (eng. *Apparent diffusion coefficient, ADC*) kombiniran s MR angiografijom (engl. *Magnetic resonance angiography, MRA*) evidentno podižu kvalitetu MR modaliteta u dijagnostici akutne moždane ishemije (23). Kako medicinska tehnologija rapidno napreduje tako napreduju i tehnike oslikavanja, stoga ne treba zaboraviti da ono što je danas „zlatni standard“ ne mora nužno u budućnosti to i ostati. Studije kao što je ova pokazuju kako MRI protokoli mogu imati prednost nad CT dijagnostikom te kombinacijom različitih modaliteta oslikavanja i sinergističkim učinkom daju nedvojbeno veću količinu informacija. Istraživanja potvrđuju da CT oslikavanje bez primjene kontrasta ima senzitivnost manju od 16% unutar prva tri sata od početka simptoma IMU-a, dok mu specifičnost iznosi 96%. Nasuprot tome, MRI oslikavanje pokazuje senzitivnost od 83% i specifičnost od 98%. Taj odnos minimalno je pomaknut u stranu CT oslikavanja kada se radi o hemoragiji. CT oslikavanje tu ima senzitivnost od 89%, a specifičnost 100%, dok je senzitivnost MRI oslikavanja 81%, a specifičnost jednaka onoj kod CT oslikavanja (23, 24). Suvremeni sekvencijski protokoli MRI mozga, uključujući DWI i MRA, imaju visoku osjetljivost u otkrivanju ishemijske lezije moždanog parenhima te su ključni u otkrivanju i lokalizaciji okluzije i stenoze intrakranijskih arterija, računajući vrijeme trajanja pretrage u minutama. MRI pokazuje superiornost u otkrivanju ishemijskih lezija neposredno nakon nastupa IMU-a, a kada uzmemo u obzir i MRA onda tu uključujemo i visoku osjetljivost za detektiranje okluzijskih komponenti, prikaz segmenata intrakranijalnih arterija i inspekciju cerebralnog Wilisova kruga (eng. *Circle of Willis, CoW*). Zahvaljujući toj metodi pacijentima je osiguran brz i precizan dijagnostički odgovor kod postavljanja sumnje na IMU, adekvatniji izbor liječenja (ciljana tromboliza ili mehanička trombektomija) te procjena neuroloških posljedica samog IMU-a što je pak rezultat određivanja precizne veličine moždane ishemijske lezije (24, 25, 26).

Većina ranijih studija CoW-a temeljila se na nalazima obdukcija koje nisu prikazivale normalno fiziološko stanje cerebralne vaskulature (27). MRA nam daje uvid u cerebralnu vaskulaturu u trenutku snimanja. Možemo promatrati ponašanje krvnih žila kao posljedicu raznih podražaja izvana, bili oni fiziološki odgovor ili posljedica patološkog procesa. MRA metoda je pronašla svoju široku

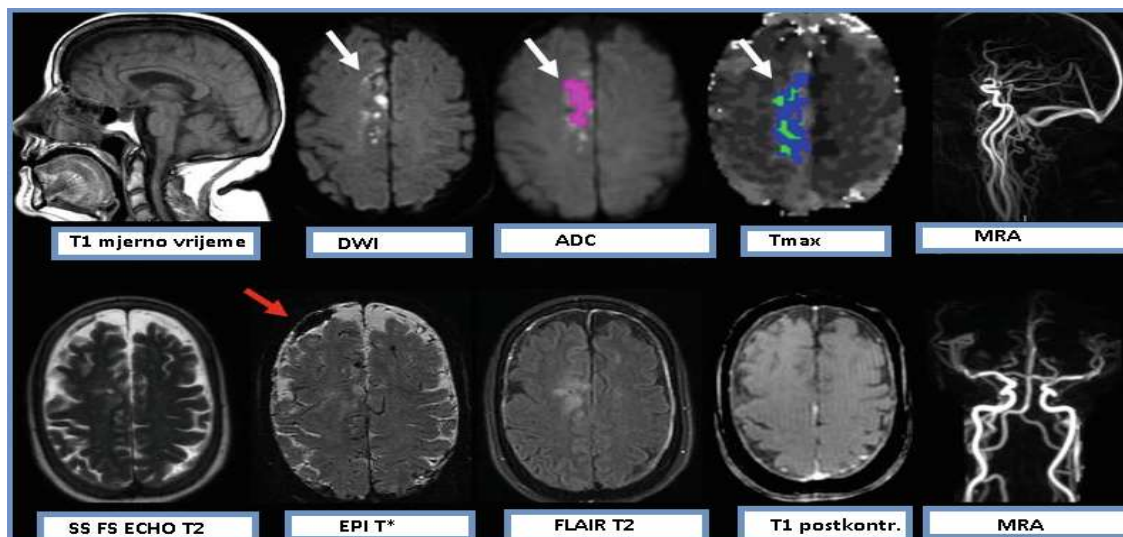
primjenu u kliničkoj praksi zahvaljujući svojoj neinvazivnosti, nekorištenju kontrastnih sredstava kao i činjenici da se ovom metodom izbjegava izlaganje pacijenta štetnom ionizirajućem zračenju. Koristeći MRA, točnije trodimenzionalnih sekvenci magnetske rezonance za prikaz krvožilja (eng. *The three-dimensional time-of-flight, 3D-TOF MRA*), dobivamo točne morfološke i hemodinamske informacije o promatranoj krvnoj žili (26). 3D- TOF MRA daje nam točan uvid u stanje CoW-a, distribuciji njegovih komponenata kao i o varijacijama koje ga čine toliko zanimljivim. MRI skupa s MRA su neizostavne neinvazivne tehnike snimanja koje čine anatomsku i funkcionalnu osnovu za dijagnostičku preciznost, planiranje endovaskularnih kao i neurokirurških zahvata te su neizostavni alat u liječenju i prevenciji cerebrovaskularnih bolesti s posebnim naglaskom na IMU.

S razvitkom funkcionalnih modaliteta kao što su perfuzijska kompjuterizirana tomografija (eng. *perfusion CT, PCT*) i perfuzijsko oslikavanje magnetskom rezonancijom (eng. *perfusion MRI, pMRI*), IMU se redefinirao kao dinamički proces na koji možemo djelovati, posebno kada uzmemo u obzir postojanju penumbre i selekciju pacijenata koji mogu imati koristi od primjene antikoagulantne terapije. Mnoga istraživanja naglašavaju povoljne kliničke ishode primjenom trombolitičke terapije bazirane na dijagnostici slikovnim metodama i postojanju produženog terapijskog prozora (28). Veličina redukcije cerebralnog protoka nakon okluzije te integritet neurona određuju jezgru ishemijskog moždanog udara i površinu okolne penumbre koja pak ovisi o reperfuzijskom potencijalu depriviranog moždanog tkiva. Središnja premisa u liječenju akutnog moždanog udara jest spasiti o vremenu ovisno deprivirano moždano tkivo. Potencijal mogućeg spasa penumbrijskog tkiva nalazi se u vremenskom prozoru od 3 pa sve do 48 sati, a kod 90% do 100% pacijenata sa supratentorijalnom arterijskom okluzijom možemo vidjeti radiološke znakove postojanja penumbre u prva 3 sata od nastanka IMU-a. U do 80% pacijenata penumbrijsko područje će biti moguće prikazati i nakon 6 sati od početka inicijalnih simptoma. Nažalost, od tog broja samo 3 do 8.5% pacijenata biti će terapijski tretirano zbog razloga što ih je vrlo malo evaluirano i otkriveno u tom kratkom vremenskom periodu (29).

1.2.4. Protokol dijagnostike moždanog udara

Protokol koji se primjenjuje u dijagnostici IMU jest protokol za moždani udar (eng. *Stroke protocol*) koji se uobičajeno sastoji od nekoliko sekvenci od kojih su obvezne: mjerno vrijeme relaksacije (eng. *Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR*) odnosno potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenci ili T2 i T2* vremena relaksacije protona (eng. *T2/T2* gradient recalled echo*), DWI te ako

je potrebno PWI te MRA (Slika 2.). Takav protokol obično traje manje od 30 minuta a daje nam informacije o mjestu vaskularne okluzije, površini potencijalno zahvaćenog IMU-om moždanog tkiva te nam pomaže isključiti diferencijalno dijagnostičke sumnje (30, 31).



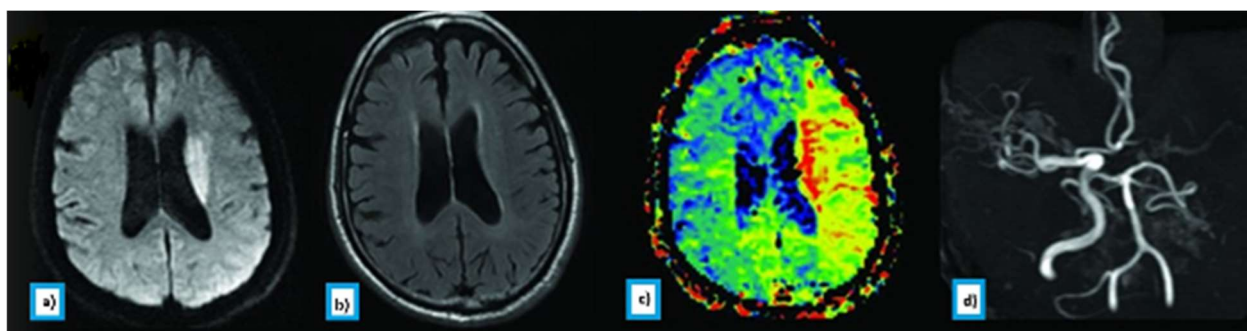
Slika 2. Protokol dijagnostike moždanog udarase i sekvence koje daju informaciju o stanju moždanog parenhima i vaskulature, a kojima je cilj rapidna vizualizacija ishemije, procjena zahvaćenog područja te stanje vaskulature

Objašnjenje slike: DWI - Difuzijski mjereno oslikavanje magnetskom rezonancijom (*engl. diffusion weighted imaging*), ADC - Prividni difuzijski koeficijent (*engl. apparent diffusion coefficient*), Tmax - maksimalno vrijeme prolaska krvi kroz parenhim, MRA - Angiografsko snimanje magnetskom rezonancijom (*engl. Magnetic resonance angiography*), SS FS ECHO T2 - single-shot spin-echo T2 mjerna sekvenca, FLAIR T2 - potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (*engl. Fluid-attenuated inversion recovery*) u T2 mjernom vremenu, T1 postkontr. – T1 mjerna sekvenca nakon primjene kontrastnog sredstva.

U T2 mjernom vremenu kao i na FLAIR sekvencama ishemijski infarkt pojavljuje se kao hiperintenzivna lezija koja je obično vidljiva unutar prvih 3-8 sati od pojave vaskularnog incidenta. Naime brojna istraživanja potvrđuju da pacijenti snimani unutar 6 sati od pojave IMU-a, a bez pojave hiperintenziteta u FLAIR sekvenci no pozitivnim signalom na DWI sekvenci, identificirani su kao oni koji će imati koristi od trombolitičke terapije (31). FLAIR sekvenca je također osjetljiva na subarahnoidno krvarenje kao i na akutnu vensku cerebralnu sinus trombozu. U uvjetima hiperakutnog moždanog udara T2, odnosno T2* mjerna sekvenca korisna je za prikaz gubitka arterijskog signala unutar začepljene krvne žile unutar nekoliko minuta od početka moždanog udara.

T2 i FLAIR sekvence također se koriste za procjenu starijih cerebralnih infarkata i opsega popratnih bolesti malih krvnih žila (32).

DWI MR je modalitet koji daje kontrast slike u ovisnosti o molekularnom kretanju vode. Prekomjerno unutarstanično nakupljanje vode dovodi do smanjenog izvanstaničnog volumena, a time i do smanjenja difuzije vode u izvanstaničnom matriksu (Slika 3.). Upravo taj fenomen se otkriva s DWI sekvencom u roku od nekoliko minuta nakon okluzije krvne žile i može se kvantitativno izmjeriti prividnim difuzijskim koeficijentom (engl. *apparent diffusion coefficient, ADC*). DWI je do sada najosjetljivija metoda za prikaz ishemije u hiperakutnoj fazi no treba imati na umu da lezije vidljive na DWI sekvenci mogu biti djelomično reverzibilne u vrlo ranoj fazi ishemije, a veličina abnormalnosti signala na DWI sekvenci ne mora uvijek odražavati nepovratno oštećeno tkivo (23, 30).



Slika 3. Različite radiološke sekvence dobivene magnetskom rezonancijom kojima se koristimo kako bismo postavili dijagnozu moždanog udara

Objašnjenje slike: a) DWI sekvencija - Difuzijski mjereno oslikavanje magnetskom rezonancijom (engl. *diffusion weighted imaging*), b) FLAIR sekvencija - potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (engl. *Fluid-attenuated inversion recovery*), c) PWI sekvencija – magnetno-rezonantna perfuzija (engl. *Perfusion-Weighted Imaging*), d) MRA sekvencija - Angiografsko snimanje magnetskom rezonancijom (engl. *Magnetic resonance angiography*).

Najčešće korištena nekontrastna MRA tehnika je snimanje 3D – TOF MRA, odnosno trodimenzionalna sekvencija magnetske rezonance za prikaz krvožilja (engl. *Three dimensional Time-of-flight angiography*). Ova sekvencija prikazuje vaskularni tok bez potrebe za primjenom kontrastnog sredstva. Stacionarno tkivo u promatranom volumenu zasićeno je ponovljenim impulsima tijekom oslikavanja i ima relativno nizak signal. Suprotno tome, protoni u krvnom protoku nisu zasićeni impulsima i stoga proizvode relativno povećani intenzitet signala. Tom metodom se služimo kada želimo analizirati morfologiju cerebralnih krvnih žila te ispitati anatomske varijacije, a korisna je i

kao metoda u otkrivanju vaskularne okluzije i/ili stenozе u bolesnika s IMU. Tehnička poboljšanja poput paralelnog snimanja i jačih magnetskih polja omogućuju veliku prostornu izotropnu razlučivost, brže vrijeme prikupljanja podataka te redukciju broja artefakata prilikom oslikavanja (26, 30, 31).

PWI modalitet nam omogućuje mjerenje kapilarne perfuzije u mozgu. Bolusni prolazak paramagnetskog intravaskularnog MR kontrastnog sredstva kroz moždane kapilare uzrokuje gubitak signala na slikama u T2* mjernom vremenu. PWI kao dinamička tehnika poboljšana kontrastom prati promjene signala tkiva uzrokovane učinkom osjetljivosti kako bi stvorila hemodinamičku krivulju intenziteta vremena do pojave signala (23). Cilj ove tehnike je procjena same hemodinamike ali i diferencijalno dijagnostičko razlikovanje smanjene količine krvnog protoka kroz zahvaćeno tkivo te područja koje je nepovratno zahvaćeno infarktom.

Radiološka dijagnostika hiperakutnog moždanog udara zahtijeva razlikovanje između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara, što je nemoguće samo na temelju kliničkog nalaza. Iako je CT standardna metoda za dijagnozu intracerebralne hemoragije, istraživanja su pokazale da se hiperakutno krvarenje može identificirati na MR-u s izvrsnom točnošću. Mikro krvarenja koja se pojavljuju kao sitne nakupine hemosiderina, a koja nisu vidljive na CT-u mogu se otkriti sa T2* mjernim sekvencama. Te su kronične lezije povezane s povećanim rizikom od spontanog krvarenja, a mogu biti i faktor rizika za krvarenje povezano s trombolizom. Konačno, u slučaju sumnje na IMU, slike dobivene pomoću T2* sekvenci mogu otkriti intraluminalni tromb kao linearno područje niskog signala magnetske osjetljivosti (25).

Postoje i sekvence snimanja za stanja koja odstupaju od klasičnog načina razmišljanja prilikom dijagnosticiranja IMU-a. U prvom redu to je SWI (eng. *Susceptibility-weighted imaging*), 3D gradijent-eho sekvenca visoke rezolucije koja koristi podatke o veličini i fazi za stvaranje novog izvora kontrasta. Ta sekvenca nam nudi informacije o bilo kojem tkivu koje ima različitu osjetljivost od okolnih struktura kao što su deoksigenirana krv, hemosiderin, feritin i kalcij. SWI je izuzetno osjetljiv u otkrivanju krvarenja, a istraživanja pokazuju da je senzitivnost te sekvence daleko veća u otkrivanju hemoragijske konverzije i starih mikrokrvarenja nego što je to moguće ostvariti CT oslikavanjem ili konvencionalnim GRE (eng. *Gradient echo sequence*) sekvencama. Svježi ugrušci sadrže visoku koncentraciju deoksihemoglobina te se prikazuju hipointenzivno na SWI sekvencama. Kao komplementarna sekvenca, SWI može biti koristan za prikaz tromba distalnih grana koje na MRA modalitetu nisu dobro vizualizirane. Zbog smanjenog protoka kroz arterijske stijenke i posljedičnog povećanja udjela deoksihemoglobina, akutna tromboembolija može rezultirati

izraženom hipointenzivnošću u drenažnim venama smještenim u hipoperfuziranim područjima na SWI sekvencama. U slučaju sumnje na akutni IMU, SWI bi mogao imati potencijalnu ulogu u procjeni područja hipoperfuzije bez potrebe za kontrastom. Unatoč mnogim potencijalnim prednostima, ova tehnika nije uvijek dostupna kod svih proizvođača MR uređaja niti je sastavni dio paketa usluga s kojima uređaj dolazi (23, 25).

Ako se postavi sumnja na disekciju cervikalne arterije, treba razmotriti sekvencu T1-FS ili sekvencu vremena relaksacije koja prikazuje supresiju masti (eng. *Fat-saturated T1 Weighted Imaging*). Vaskularna disekcija važna je etiologija akutnog moždanog udara jer uzrokuje do 20% cerebralnih infarkta u mladih pacijenata. Pojavljuje se kada se krv kroz ozlijeđenu stijenku intime proteže u zid krvne žile. Disekcija se najčešće događa u distalnom ekstrakranijalnom dijelu ICA-e i vertebralne arterije, a IMU prvenstveno uzrokuje embolizacijom, a ne hemodinamskim ograničenjem protoka. Intramuralna krv pojavljuje se kao hiperintenzivni signal na snimkama dobivenim u T1-FS sekvencama, odnosno kada je moguće vizualizirati met-hemoglobin, a što se obično događa u roku od 2 do 3 dana nakon pojave disekcije (23, 24).

Sekvenca MRI s pojačanim kontrastom i metoda je izbora za oslikavanje cervikalnih, odnosno ekstrakranijalnih arterija (eng. *Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography, CE-MRA*) je metoda koja se oslanja na primjenu intravenoznog paramagnetskog sredstva kao što je gadolinij kako bi se smanjilo vrijeme relaksacije T1 i stvorio kontrast između intravaskularnog lumena i okolnih tkiva. Za razliku od TOF-MRA, vaskularni kontrast je kod CE-MRA relativno neovisan o dinamici protoka, a artefakti povezani s učincima zasićenja znatno su manji. Vaskularne strukture od luka aorte pa sve do CoW-a mogu se dobiti za manje od 1 minute. Ova sekvenca omogućuje potencijalnu procjenu stenoze ili začepljenja krvne žile, a koristi se i za demonstraciju luminalnog suženja kod akutne disekcije (23).

Pretpostavlja se da DWI sekvenca odražava signal nepovratno oštećenog tkiva, dok PWI odražava cjelokupno područje hipoperfuzije. Njihova razlika, nazvana PWI/DWI neusklađenost (eng. *PWI/DWI mismatch*), predstavlja korelaciju ishemijske penumbre. Suprotno tome, ako ne postoji razlika između volumena PWI i DWI ili ne postoji barem negativna razlika (PWI je manji od DWI) među njima, tada imamo podudaranje PWI/DWI. Takva promjena uočava se kod pacijenta koji nemaju penumbralno tkivo ili je došlo do normalizacije prethodne hipoperfuzije ili je pak došlo do završetka infarkta i ukupnog gubitka penumbre. Mala neusklađenost DWI/PWI ili velika DWI lezija dijagnostički govore u prilog hemoragijske transformacije, povećanog morbiditeta te smrtnosti (23, 32, 33).

Prednosti MR uređaja razjašnjene su u prethodnim dijelovima teksta, a odnose se u prvom redu na izravnu vizualizaciju punog opsega infarkta koji se vidi na DWI sekvencama te mogućnosti slikovne pokrivenosti cijelog mozga koja omogućuje otkrivanje malih ali klinički relevantnih područja hipoperfuzije. Vizualizacija CoW-a može se izvesti za otprilike 3 minute pomoću TOF-MRA. Nisu potrebne dodatne doze ionizirajućeg zračenja ili primjena jodiranog kontrastnog sredstva, tako da ne očekujemo nefrotoksičnost ili relevantne alergijske reakcije. S druge strane, kontrola vitalnih znakova i pristup pacijentu tijekom MRI studije ograničen je samim uređajem. Potreban je određeni napor da bi se medicinski tehničari i inženjeri medicinske radiologije osposobili za brzo provođenje protokola magnetske rezonancije tijekom IMU-a kako bi se uspostavio optimalan vremenski period koji ne bi remetio algoritam zbrinjavanja. Kritika CT uređaja uvijek ide u smjeru upotrebe rendgenskih zraka i jodiranog kontrastnog materijala. Unatoč tome, kada se koriste takvi parametri, efektivna doza zračenja povezana s PCT studijom približno je jednaka onoj kod CT-a glave, otprilike 2 do 3 mSv i još nije zabilježeno zatajenje bubrega nakon PCT pregleda. No, zbog ograničene prostorne razlučivosti, PCT ne može otkriti male lakunarne incidente, a njegovi modaliteti nisu toliko osjetljivi na mikro krvarenja kao što su to sekvence GRE ili SWI kod MRI (25, 29). Zbog relativno niskih troškova i korisnosti u drugim područjima medicine, posebno hitnoj medicini i traumi, CT uređaji postaju široko dostupni i predvidivo je da će svaki veći centar usmjeriti svoju pažnju upravo ka njima. Rasprava o superiornosti bilo CT-a ili MRI-a za snimanje akutnog moždanog udara ne bi trebala zasjeniti krajnji cilj, a to je povećati dostupnost i poboljšati učinkovitost trombolitičke terapije. S ovog stajališta, CT i MR modaliteti moraju se smatrati ekvivalentnim alatima, a bilo koja tehnika dostupna u pojedinoj ustanovi treba se koristiti u najboljem interesu pacijenta s akutnim IMU.

1.3. Cerebralna cirkulacija i Willisov krug

Mozak ima dvostruku vaskularnu opskrbu koja potječe iz unutarnjih karotidnih arterija (eng. *Internal carotid artery, ICA*) i kralježničkih arterija (eng. *Vertebral artery, VA*), a te se pak krvne žile granaju što osigurava optimalnu perfuziju CNS-a. Cerebralnu cirkulaciju dijelimo na prednju i stražnju, s time da prednja potječe od dvije ICA-e, a njihov distalni dio čini intrakranijski prednji dio moždanog vaskularnog prstena. Stražnji dio cerebralne cirkulacije potječe od dvije VA-e koje se spajaju u jedinstvenu bazilarnu arteriju (eng. *Basilar artery, BA*) koja sa svojim distalnim ekstenzijama zatvara posteriorni dio intrakranijskog vaskularnog prstena na bazi mozga (34).

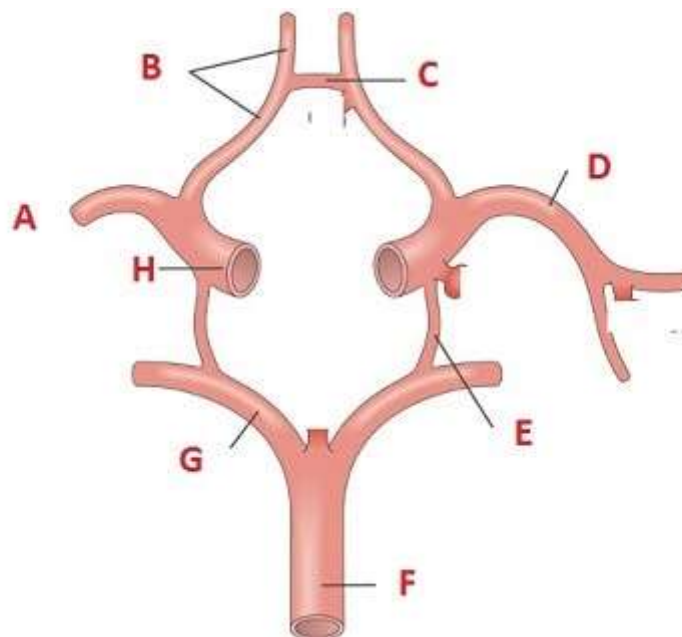
Šest parova primitivnih lučnih arterija (ishodišta sa luka aorte) javljaju se u ranim fazama razvoja, a sastavni su dio razvoja opskrbe mozga krvlju. Početkom četvrtog tjedna (oko 24.-og dana), ICA postaje prva moždana krvna žila u čovjeka, a produkt je fuzije lučnih arterija s distalnim komponentama leđnih aortalnih ogranaka. Prednja ždrijelna arterija, derivat prednjeg aspekta drugog ogranka, stapa se s proksimalnim dijelom ICA-e tvoreći zajedničku karotidnu arteriju (eng. *Common carotid artery, ACC*) dok se distalno područje ventralne ždrijelne arterije nastavlja se kao vanjska karotidna arterija (eng. *External carotid artery, ACE*). Tijekom četvrtog gestacijskog tjedna ICA se razdvaja na prednju i stražnju komponentu. Prva će se diferencirati u MCA, ACA i prednju koroidalnu arteriju (eng. *Anterior choroidal artery, Acha*), dok će stražnja činiti fetalnu PCA i stražnju koroidalnu arteriju (eng. *Posterior choroidal artery, PchA*). Prije formiranja ACA i AchA, prednja grana ICA-e opskrbljuje olfaktorna i optička područja primitivnog mozga svojim primitivnim granama. U petom gestacijskom tjednu pleksiformna vaskularna mreža nastaje u blizini prednje moždane arterija i čini ACM te iako u ovom trenutku ona nije prava arterija, primarni je dobavljač krvi u veliki mozak. Sa 6 tjedana i 5 dana dijelovi pleksusa se međusobno spajaju formirajući adultnu ACM, koja potom daje grane koje se šire na obje moždane hemisfere. Između šestog i sedmog tjedna trudnoće ACA daje olfaktornu arteriju prije nego što nastavi medijalno u smjeru suprotne ACA te neposredno nakon toga dolazi do formacije prednje komunikacijske arterije (eng. *Anterior communicating artery, Acom*). Time se dovršava formacija prednjeg dijela CoW-a (35, 36, 37, 38).

Formacija posteriorne ili stražnje cirkulacije inicirana je od strane rastućeg moždanog stabla i zatiljnog režanja. Unutar četvrtog gestacijskog tjedna, ACA opskrbljuje primitivni mozak bez ikakve pomoći. Fetalna PCA postat će Pcom te će se spojiti sa odraslom PCA koja nastaje spajanjem obližnjih susjednih embrionalnih žila. Dva paralelna neuralna kanala stvaraju anastomoze između karotidnog i vertebro-bazilarnog sliva preko hipoglosne, očne, pro-atlantalne i trigeminapne arterije. U petom gestacijskom tjednu, živčani kanali se stapaju stvarajući proksimalni dio BA. Spomenute hipoglosne, očne i trigeminalne arterije u pravilu podliježu procesu apoptoze nakon što Pcom započne kontakt sa distalnom BA. Tijekom petog gestacijskog tjedna među-segmentalne arterije koje se protežu od pro-atlantalne arterije do šeste intersegmentalne arterije spajaju se i čine VA. Šesta intersegmentalna arterija stapa se sa subklavijskom arterijom (eng. *Subclavian artery, SA*) i formira ishodište odrasle VA (34, 39). VA prilaze intrakranijskoj šupljini preko foramen magnuma, anterolateralnim tijekom do moždanog debla. Svaka VA daje stražnju donju cerebelarnu arteriju (eng. *Posterior inferior cerebellar artery, PICA*) te pridonosi stvaranju prednje kralježničke arterije preko pritoka koje konvergiraju u srednjoj liniji u odnosu na produženu moždinu. VA daje i moždane

grane u blizini velikog lubanjskog otvora koje opskrbljuju mali tentorij i okolnu kost. Od VA se iznimno može odvajati i stražnja kralježnička arterija. Konvergencijom kralježničkih žila u srednjoj liniji na pontomedularnom spoju dolazi do formiranja BA. BA se penje uzduž ventralne površine ponsa, u svom bazilarnom žlijebu, unutar pontinske cisterne te završava bifurkacijom u dvije stražnje cerebralne arterije (eng. *Posterior cerebral artery, PCA*). Povremeno iz bazilarne arterije proizlazi unutarnja slušna (labirintna) arterija (34, 35, 39). BA odašilje brojne pontine arterije sa obje svoje bočne strane, kao i posteromedijalne arterije koje imaju ishodište na distalnoj bifurkaciji. PCA ima tijek superioran manjoj gornjoj cerebelarnoj arteriji, a od nje je odvojena sa trećim moždanim živcem. Arterija nastavlja lateralno od srednjeg mozga i duž svog tijeka spaja se sa Pcom kako bi pristupila i činila stražnju porciju CoW-a. Treba napomenuti da za stražnju moždanu arteriju postoji alfanumerička nomenklatura koja je analogna onoj MCA-e i ACA-a. Dio od ishodišta na bazilarnoj bifurkaciji do spoja sa Pcom poznat je kao segment P1. Segment P2 proteže se od spoja sa Pcom do segmenta u perimezencefalnoj cisterni. Segment P3 nastavlja se u kalkarinsku pukotinu (34, 39, 40).

1.3.1. Willisov krug

Thomas Willis (1621.-1675.) najpoznatiji je po svom opisu konfiguracije moždanog poligona na bazi mozga koji danas nosi njegovo ime - Willisov krug. Bez sumnje njegovo otkriće iz 1664. godine opisano u djelu „Cerebri Anatome“ jedan je od najznačajnijih doprinosa medicinskim znanostima neovisno da li ga gledamo samo kroz polje neuroanatomije, rabimo zaključke o djelovanju na patofiziološkoj razini ili pak primjenjujemo praktično te spoznaje prilikom neurokirurških i endovasularnih zahvata (41). Iako su i ranije postojale prekrasne ilustracije cerebralne vaskulature, Willis je prvi shvatio fiziološki značaj anastomoze, a povezivanjem anatomije i funkcije ove poligonalne vaskularne strukture, Willis je zadužio čitavu medicinsku zajednicu te zaslužno ta struktura nosi upravo njegovo ime. Tijekom embrionalnog razvoja, potpuni CoW pojavljuje se 52. dan na bazi mozga, formiran bilateralno od distalnih djelovah ICA-a i VA odnosno BA. Tipična konfiguracija CoW-a je prsten oblikovan od nekoliko vaskularnih segmenata, uključujući obostrano predkomunikacijski dio prednjeg dijela ACA (A1), dvostrani predkomunikacijski dio bilateralnih PCA (P1), obostranih Pcom te jedinstvene prednje Acom (Slika 4.).



Slika 4. Tipična konfiguracija Willisovog kruga

Objašnjenje slike: A) Willisov krug, B) Prednja moždana arterija (*ACA*), C) Prednja komunikantna moždana arterija (*Acom*), D) Srednja cerebralna arterija (*ACM*), E) Stražnja komunikantna moždana arterija (*Pcom*), F) Bazilarna moždana arterija (*AB*), G) Stražnja moždana arterija (*ACP*), H) Unutarnja karotidna arterija (*ACI*). Izvor slike: Slika prilagođena iz datoteke koja je slobodno dostupna putem javne domene (*Wikimedia Commons*).

Bilateralni A1 (*ACA*) segmenti i *Acom* čine prednji dio CoW-a, a bilateralni P1 segmenti i *Pcom* čine njegov stražnji dio. Ovaj arterijski krug je neophodan za održavanje stabilnog i stalnog protoka krvi u mozgu (42). Sve promjene u morfologiji CoW-a mogu dovesti do pojave varijabilnih simptoma vaskularne insuficijencije. CoW omogućuje raspodjelu krvi između dvije hemisfere i svih struktura koje spadaju pod njegovu opskrbno područje, a također služi kao svojevrsni sigurnosni mehanizam kada je u pitanju protok krvi. Ako blokada ili sužavanje krvne žile usporava ili priječi protok krvi u nekoj od arterija koje ga čine, promjena tlaka može uzrokovati protok krvi anterogradno ili retrogradno unutar poligona kako bi to nadoknadila. Ovaj mehanizam također kompenzira protok krvi s jedne na drugu stranu mozga u situacijama gdje imamo smanjen protok krvi. CoW svoju funkciju ne obavlja aktivno već prirodni oblik kruga i način na koji pritisak djeluje na tom području jednostavno omogućuju dvosmjerni protok krvi kada je to potrebno (43, 44). Postojanje strukturnih razlika uobičajena je značajka CoW-a. Njegova cjelovita anatomija očita je samo u manjem broju slučajeva. CoW je od velike kliničke važnosti zbog svoje strukture, funkcije i smještaja. Kao veza

između prednje i stražnje cerebralne cirkulacije, opskrbljuje mozak i u određenoj mjeri štiti od ishemije (barem kod onih ljudi sa cjelovitim ili uglavnom cjelovitim poligonom) te je i jedno od najčešćih mjesta za razvoj intrakranijalnih aneurizmi. Procjenjuje se da je 85% intrakranijalnih aneurizmi smješteno u prednjoj cirkulaciji, bilo na spoju ICA-Pcom, unutar Acom ili na MCA. Aneurizme u stražnjoj cirkulaciji česte su kod bifurkacije BA ili spoja VA - PICA. Intrakranijalne aneurizme predstavljaju rizik za naknadni razvoj intra-aneurizmatičkih tromba, koji mogu podlijeći procesu embolizacije i uzrokovati distalnu ishemiju. Pretpostavlja se da CoW ima značajno mjesto u patogenezi brojnih bolesti i stanja koja tek treba uzročno posljedično povezati, no nedvojbeno je da u takvoj konstelaciji on igra jednu od centralnih uloga (41, 42, 44). Protektivna uloga Willisovog kruga ovisi o mnogim čimbenicima kao što su anatomske varijacije, sistemski arterijski tlak, životna dob ali i vremenska komponenta progresije patološkog procesa kojim je zahvaćena krvna žila. Prema nekim istraživanjima postojanje anatomske varijacije Willisova kruga u općoj populaciji doseže brojku veću od 50%, stoga je od vitalne važnosti poznavati varijacije poligona koje same po sebi nisu patološke, no u trenutku cerebralnog incidenta mogu odigrati važnu ulogu te utjecati na ishod IMU-a (45). Kod okluzivnih arterijskih bolesti upravo taj sistem igra važnu ulogu moderatora redistribucije krvotoka u deficitarnim područjima moždanog tkiva ako je njegova funkcijska komponentna adekvatna (46).

1.3.2. Anatomske varijacije Willisova kruga i ishemijski moždani udar

Willisov krug predstavlja najvažniji intrakranijalni put kolateralne cirkulacije te igra vitalnu ulogu u održavanju stabilnog krvotoka kao i perfuzijskog tlaka. Razvojni tip, varijacije kruga te stupanj njegove otvorenosti utječu na njegovu funkciju kompenzatora cerebralnog protoka (78). Trenutno se ovaj vaskularni prsten dijagnostički obrađuje metodama kao što su transkranijalni doppler ultrazvuk (TCD), digitalnom subtrakcijskom angiografijom (DSA), CTA te MRA metodama. DSA kao zlatni standard za istraživanje cerebralne vaskulature invazivan je modalitet kojemu se oduvijek tražila dobra alternativa (47). Široko dostupna metoda CTA predstavlja odličan dijagnostički modalitet, međutim zahtijeva ubrizgavanje kontrasta, izlaže pacijenta zračenju te uz to može doći do narušavanja slikovnog prikaza preklapanjem signala iz koštanih struktura i kalcifikata koji mogu biti prisutni tijekom akvizicijskog postupka moždanog oslikavanja (22). Naspram ovih metoda, 3D - TOF-MRA je modalitet kod kojeg ne dolazi do izlaganja ionizirajućem zračenju niti se prilikom oslikavanja koristi kontrastno sredstvo te se može primijeniti kod širokog broja kliničkih indikacija, uključujući i IMU. S razvojem sve boljih sekvencijskih postupaka te korištenjem magnetskog

uređaja jakog polja, moguće je precizno i neinvazivno vizualizirati vaskulaturu ljudskog mozga u realnom vremenu te u jednom snimanju procijeniti stanje krvnih žila kao i popratnu patologiju moždanog tkiva.

Krvnih žile koje čine CoW variraju u kalibru, mogu biti hipoplastične, aplastične ili biti višestruke. Nekoliko studija je pokazalo da upravo te varijacije mogu igrati važnu ulogu u razvoju cerebrovaskularnih bolesti (48, 49, 50). Anatomske varijacije su vjerojatno genetski determinirane te svako odstupanje od normalne morfologije može doprinijeti izraženosti težine simptomatologije cerebrovaskularnog poremećaja, radilo se o aneurizmatiskim formacijama, ishemijskom infarktu ili vaskularnim anomalijama (45). Danas znamo da postoji poveznica između anatomskih varijacija i aneurizmatiskih formacija koje se najčešće pojavljuju na bifurkacijskim lokusima unutar cerebrovaskularnog sustava (51). Isto tako spominje se i povezanost između mentalnih bolesti i vaskularne morfologije, klaustrofobije ili pak migrenoznih epizoda. Stanje ove vaskularne poligonalne strukture postaje vitalno važno kada određujemo optimalnost moždane cirkulacije u patološkim uvjetima. Vaskularne anomalije korisne su u planiranju operativnih zahvata, prevenciji i liječenju vaskularnih bolesti kao što su cerebralna ishemija, aneurizmatске formacije te atero- venske malformacije (51, 52, 53).

Prema danas dostupnoj literaturi postoji široki spektar pojavnosti anatomskih varijacija u općoj populaciji (50, 51, 52, 53). Dodajmo k tome i činjenicu da studije koje se bave problematikom odnosa između cerebrovaskularnih bolesti i anatomskih varijacija nisu zastupljene u velikom broju, jasno je da je potrebno usmjeriti pažnju ka istraživanju svih entiteta koji zajedničkim učinkom dovode do nastanka potencijalne problematike unutar cerebrovaskularnog sustava. Postoje velike razlike u stopi varijacija ovih krvnih žila među različitim populacijama. Funkcionalno CoW skupa sa oftalmičkom arterijom i leptomeningealnim arterijama održava homeostazu pravilnom redistribucijom krvotoka kompenzatornim mehanizmima. U slučaju smanjene opskrbe krvlju iz aferentnih arterija, netaknuti CoW može usmjeriti protok krvi iz drugih dijelova mozga u deprivirano područje, čime se poboljšava potencijalno razarajući učinak prekida krvne opskrbe (54, 45). Kolaterale CoW-a u fiziološkim uvjetima pokazuju u svojim lumenima vrlo mali ili gotovo nikakav protok no tijekom razvoja vaskularnog okluzivnog incidenta može doći do potpunog otvaranja tih kolaterala, ovisno o brzini nastajanja poremećaja. Vrste nepotpunih varijantnih oblika mogu umanjiti sposobnost CoW-a za preraspodjelu krvotoka u kritičnom trenutku (48, 49). Poznato je da se hipoplazija arterija CoW-a u anatomskim studijama pojavljuje u učestalosti od 0, 7% do 80, 6% dok se prevalencija "tipičnog kruga", prema stručnoj literaturi kreće od 4, 6% do 72, 2% (48, 49, 54).

Iako se uzročno posljedična veza između varijacija u CoW-u i vaskularnih bolesti nameće sama po sebi, ove varijacije nisu do kraja identificirane, klasificirane niti istražene u različitim populacijama u odnosu na supostojanje uz patološki incident. Sposobnost CoW-a da preusmjeri protok krvi ovisi i o njegovom morfološkom integralnom kružnom obliku i promjeru segmenatalnih vaskularnih komponenti. U do danas prikupljenim podacima, morfometrijske varijacije u CoW-u su predstavljene u velikom broju i varijabilnih su rezultata. Taj široki raspon vjerojatno dugujemo u nekoj mjeri i različitim definicijama inačica CoW-a, različitim metodama korištenim za mjerenje i klasifikaciju tih varijacija te razlikama unutar populacijskih skupine samih ispitanika (48, 49, 50).

Koristeći razvoj i status svakog segmenta, tj. normalne, hipoplastične ili odsutne krvne žile sastavnice, CoW se može klasificirati u više od 20 vrsta. Ipak, spoznaje o razvoju i varijacijama segmenata CoW-a ograničene su u toj mjeri da ne postoji niti jedan pouzdan standard za klasifikaciju. Odsutnost bilo kojeg segmenta narušava integritet kruga. Prilikom seciranja kadaverskih primjeraka CoW-a odsutnost Pcom iznosi 0% -14%, a odsutnost Acom temelji se na 0% - 5% obdukcijских obzervacija. Definicija hipoplazije je proizvoljna, a tipično se prag koji razlikuje normalno od hipoplastičnog postavlja na 1 mm (gdje su žile promjera manjeg od 1 mm klasificirane kao hipoplastične), jer neki autori vjeruju da promjer od 1 mm nije dovoljan za uspostavu optimalnog kolateralnog protoka, dok neki pak koriste promjer 0, 3-0, 6 mm kao kriterij za hipoplaziju. Iznimno se koristi promjer od 0, 1 mm prilikom pregleda vaskulature fetalnog mozga. Suvremena istraživanja sugeriraju da je hipoplazija Pcom najčešća inačica CoW-a. Ta varijanta ima prevalenciju od 23% - 70% prilikom obrade kadaverskih preparata te pojavnost od 6% do 41% korištenjem drugih metoda (55, 56). Populacijski čimbenici i razlike u proučavanim skupinama također doprinose razlikama u prevalenciji inačica CoW-a. Većina istraživača sugerira da varijacije ili anomalije demonstrirane u fetalnom razdoblju mijenjaju svoju morfologiju ovisno o pojavi patološke lezije, no neka istraživanja pokazuju da postoje značajne razlike između P1 i Pcom segmenata proučavanih u novorođenčadi i onih u odraslih osoba. Neke studije otkrile su da fetalni mozak već u četvrtom mjesecu intrauterinoga života pokazuje vidljive razlike između segmenata Acom i A1, kao i segmenata Pcom i P1 te ih tumače kao embrionalni oblik varijacija viđenih kod odraslih (54, 55). U većini današnjih studija ne postoje značajne spolne razlike u pojavnosti pojedinih anatomskih varijacija CoW-a (57). Općenito, varijacije CoW-a prihvaćaju se kao česti događaj, a neke premise uzimamo kao temelj za daljnja istraživanja i ne stavljamo ih pod povećalo kontroverze. To se prvenstveno odnosi na spoznaju da varijacije u CoW-u u korelaciji su sa cerebralnim, cerebrovaskularnim i karotidnim bolestima. Popularno se smatra da varijacije CoW-a igraju ulogu u obrani CNS-a-a od ishemijskog moždanog udara, točnije, mogu dovesti do boljeg ili lošijeg odgovora na ishemiju (58). Istraživanja koja se bave

integritetom CoW-a pokazala su da kod neuroloških bolesti, kompletnost CoW-a bila je izražena samo u 11% od 109 pacijenata (59). Također, dokazano je da ugroženi prednji segment koegzistira sa ugroženim stražnjim segmentom i češće se ispoljava kod bolesnika sa simptomatskom stenozom karotidnih arterija. Postoje mnoge hipoteze o tome zbog čega se pojavljuju anatomske varijacije CoW-a gdje genetski faktori i hemodinamika igraju važnu ulogu. Potonja je povezana sa razvojem i degeneracijom embrionalnih arterija, funkcionalnim značajem vaskularnih segmenata, ekstenzijom arterija prilikom kranijalnog kretanja te postojanju patoloških čimbenika koji mogu utjecati na hemodinamiku (59, 60).

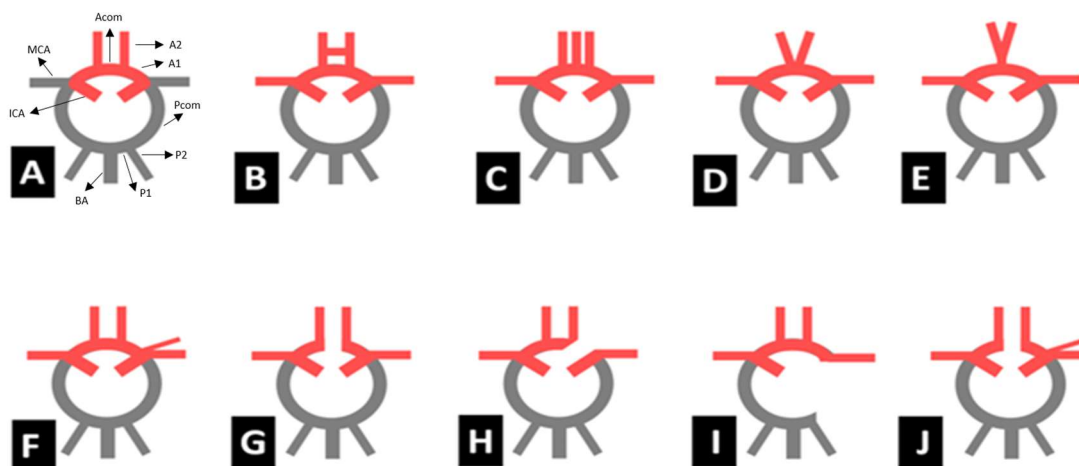
Pristup cerebrovaskularnim bolestima znatno se promijenio tijekom posljednjeg desetljeća. S napretkom neuro orijentiranih slikovnih metoda, lokalizacija lezije je postala lakša. Međutim, kliničko prepoznavanje sindroma moždanog udara i dalje je vrlo važno iz nekoliko razloga. U akutnoj fazi dobar slikovni prikaz omogućava postavljanje dijagnoze i eliminira imitatore moždanog udara (migrena, epilepsija, anksioznost, itd.) te prepoznaje rijetke manifestacije moždanog udara, poput kognitivno-bihevioralnih prikaza stanja svijesti. Nadalje, interpretacijom abnormalnosti slikovnog prikaza doprinosi se planiranju akutnih intravaskularnih intervencija. Poznavanje lokacije simptomatologije moždanog udara omogućuje kliničaru predvidjeti komplikacije povezane s određenim tipom moždanog udara kao što je sindrom vezan za moguću insuficijenciju unutarnje kapsule, kompresija moždanog debla ili edem malog mozga. Konačno, postavljanje ispravne dijagnoze znači odabir odgovarajuće sekundarne prevencije. Postoji nekoliko klasifikacija koje uključuju teritorijalnu raspodjelu, mehanizma nastanka i etiologiju moždanog udara. Modifikacija klasifikacije TOAST, odnosno (SS-TOAST) u tu svrhu u svoj algoritam dodaje razne kliničke i radiološke kriterije što ju čini točnijom. Danas Oxfordshire metoda definira četiri podvrste ishemijskog udara prema kliničkoj slici koja je pripisana vaskularnom teritoriju: lakunarni infarkti (engl. *Lacunar cerebral infarct, LACI*), potpuni infarkti prednje cirkulacije (engl. *Total anterior circulation, TACI*), djelomični infarkti prednje cirkulacije (engl. *Partial anterior circulation infarct, PACI*) i infarkti stražnje cirkulacije (engl. *Posterior cerebral infarct, POCI*) (61, 62).

1.3.3. Poznate varijacije Willisova kruga

Varijacije CoW-a su poznate od davnih dana, no razvojem suvremenih dijagnostičkih metoda čini se kako njihova incidencija s vremenom raste. To nam govori da ranije jednostavno nismo imali metode kojima smo ih mogli vizualizirati na način koji je danas moguć. Kadaverični preparati pokazuju značajna odstupanja od istraživanja provedenih putem radioloških dijagnostičkih

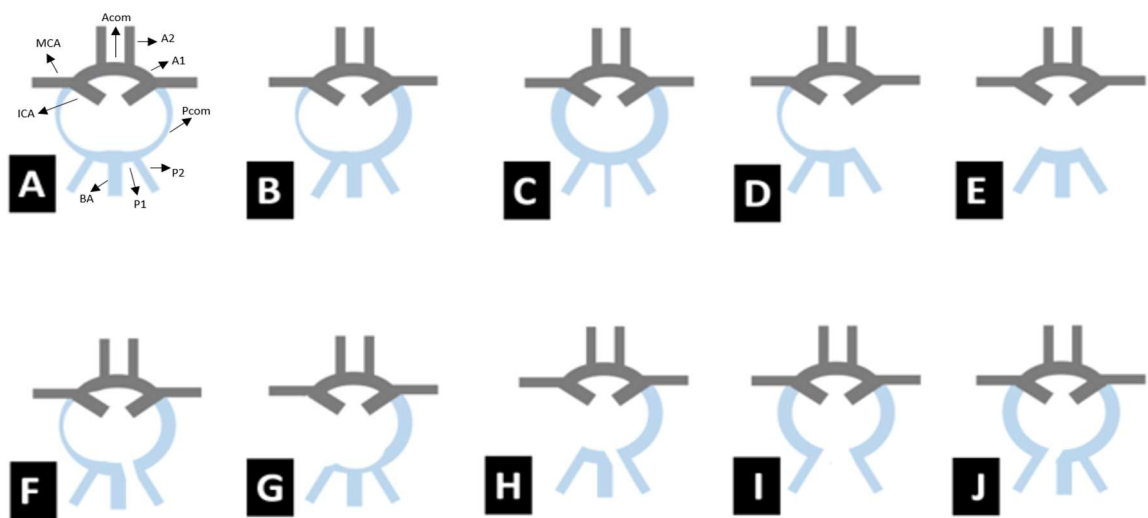
modaliteta (62). Prednost radioloških metoda, u prvom redu CT i MR dijagnostike, je u tome što nam daju uvid u realnom vremenu, odnosno u vremenu nastanka patološkog procesa ili neposredno prije. Postoji niz klasifikacija anatomskih varijacija CoW-a, a njihovo objedinjavanje ili svrstavanje u jedinstveni alat još uvijek nije realizirano. Uvijek postoje odstupanja od pravila i u naizgled sistematiziranoj klasifikaciji, a njih je pak teško svesti pod nekakav zajednički nazivnik (45, 62, 63). Jedna od najpoznatijih podjela je ona po Chenu i suradnicima, a njezine modifikacije mogu se naći u jednom ili drugom obliku u gotovo svim istraživanjima ove tematike (Slika 5. i slika 6.). Među poznate varijacije spadaju razne fenestracije, duplikacije ili infudibularni izgled promatrane vaskularne strukture. Analognost njihovog pojavljivanja pratimo kako u prednjoj, tako i u stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Anatomske varijacije koje se odnose na ICA, a najpoznatije su, jesu njezina aganeza ili hipoplazija. Poznate su i varijacije njezina toka pa tako imamo aberentnu timpaničnu ICA-u, aberentnu lateralnu faringealnu ICA-u te razne fenestracije duž njezinog tijeka. Poznate anatomske varijacije ACA uključuju njezine različite konfiguracije. Fenestracija, za koju se vjeruje da je nastala kao vaskularna mreža između dviju anteriornih krvnih žila, jedna je od najčešćih. Uz nju tu su još i medijalna arterija žuljevitog tijela, čija je nomenklatura znakovita i koja je jedan od najboljih primjera zašto je potrebna klasifikacija anatomskih varijacija CoW-a. Naime ta arterija nosi različita imena: medijalna kalozalna arterija, gornja kalozalna arterija, treća A2 arterija, triplicirana ACA, ACA s tri grane ili akcesorna ACA. Radi se o arteriji kojoj je ishodište na Acom i čiji je tijek paralelan uz perikaloznu arteriju, a smještena joj je straga. Različitost anatomije ACA očituje se još i kroz hipoplaziju ili agenezu A1 ACA segmenta, nepodijeljenu ACA te bi-hemisferalnu ACA. Poznate varijacije Acom uključuju razne fenestracije, duplikacije te postojanje više inačica njezinih segmenata. Također, tu arteriju često opisujemo kao odsutnu, no to ne mora uvijek biti slučaj. Zapravo se može raditi o nemogućnosti njezine vizualizacije (44, 45). Anatomske varijacije MCA uključuju duplikaciju za koju se popularno smatra kako čini anastomozu između MCA i ACA, a proteže se od distalnog kraja ICA-e i paralelnim tijekom prati MCA-u te je odgovorna za vaskularizaciju anteriornog temporalnog režnja. Varijacije koje se vežu uz MCA-u su akcesorna MCA, MCA sa ranim početkom grananja te razne fenestracije u njezinoj stijenci. Jedna od najpoznatijih varijacija je zasigurno fetalna PCA koja nastaje kao posljedica neuspješne regresije embrionalne komunikantne arterije, što za posljedicu ima ostatni hipoplastični segment P1. Uz tu poznatu anatomske varijacije razlikujemo još i razne fenestracije, duplikacije te zajednički trunkus koji čini skupa sa gornjom arterijom maloga mozga. Nasuprot tome, varijacije Pcom u obliku fenestracija i duplikacija su rijetke. Ona vrlo često može biti odsutna te njezina aganeza ili hipoplazija mogu imati značajne posljedice na cerebrovaskularnu dinamiku. VA također nosi razne

anatomske varijacije i to najčešće u vidu fenestracija i duplikacija, a analognu situaciju vidamo i kod BA. U literaturi su opisane i hiperplastična AchA, perzistentna primitivna olfaktorna arterija, perzistentna stražnja oftalmička arterija te razne presegmentalne arterije i karotidno-bazilarne anastomoze (44, 45). Među potonje se ubrajaju perzistentna trigeminalna primitivna arterija, perzistentne hipoglosalna te perzistentna otička arterija. Sve one imaju svoje opskrbno područje koje može varirati sukladno o anatomskoj varijaciji u kojoj su eksprimirane (44, 45, 63, 64).



Slika 5. Shematski dijagram anatomskih varijacija prednjeg dijela Willisova kruga

Objašnjenje slike: a. Jedna prednja komunikacijska arterija (*engl. Anterior communicating artery, Acom*). Unutarnja karotidna arterija (*engl. Internal carotid artery, ICA*) se razdvaja na pretkomunikacijski segment prednje cerebralne arterije (*engl. Anterior cerebral artery, ACA*) i srednju cerebralnu arteriju (*engl. middle cerebral artery, MCA*); b. Dvije ili više prednjih komunikativnih grana; c. Medijalna arterija žljevitog tijela proizlazi iz Acom; d. Fuzija dviju ACA na kratkoj udaljenosti; e. ACA proksimalno tvori zajedničko deblo koje se distalno razdvaja na dva postkomunikacijska segmenta; f. MCA potječe iz ICA sa dvije grane; g. Hipoplazija ili aplazija Acom; h. Jedan predkomunikacijski segment ACA je hipoplastičan ili odsutan, drugi predkomunikacijski segment skrbi o oba postkomunikacijska segmenta ACA; i. Hipoplazija ili odsutnost ICA s jedne strane s posljedičnom opskrbom MCA i ACA kontralateralnom ICA; j. Hipoplazija ili odsutnost Acom. MCA potječe iz ICA sa dvije grane.



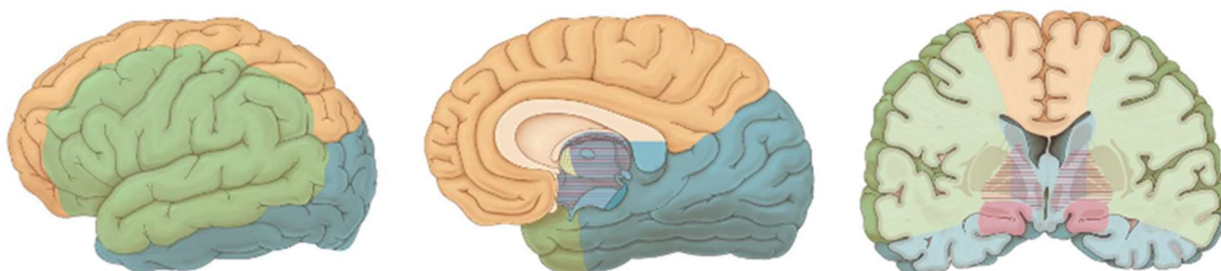
Slika 6. Shematski dijagrami anatomskih varijacija stražnjeg dijela Willisova kruga.

Objašnjenej slike: a. Bilateralne stražnje komunikacijske arterije (*engl. Posterior communicating artery, Pcom*) čine Willisov krug zatvorenim; b. Stražnja moždana arterija (*eng. Posterior cerebral artery, PCA*) potječe pretežno iz unutarnje karotidne arterije (*eng. Internal carotid artery, ICA*). Ova je varijanta poznata kao jednostrani fetalni tip PCA; Pcom s druge strane je patentnog obrasca; c. Bilateralne fetalne PCA s oba predkomunicirajuća patentna segmenta PCA; d. Jednostrana Pcom; e. Hipoplazija ili odsutnost obje Pcom i izolacija prednjeg i stražnjeg Willisova kruga; f. Jednostrana fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost pretkomunikacijskog segmenta PCA; g. Unilateralni fetalni tip PCA i hipoplazija ili odsutnost kontralateralne Pcom; h. Unilateralna fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost oba pretkomunikacijska segmenta PCA i Pcom; i. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću oba predkomunicirajuća segmenta PCA; j. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću pretkomunikacijskog segmenta PCA jedne strane.

1.3.4. Prednja moždana cirkulacija i ishemija

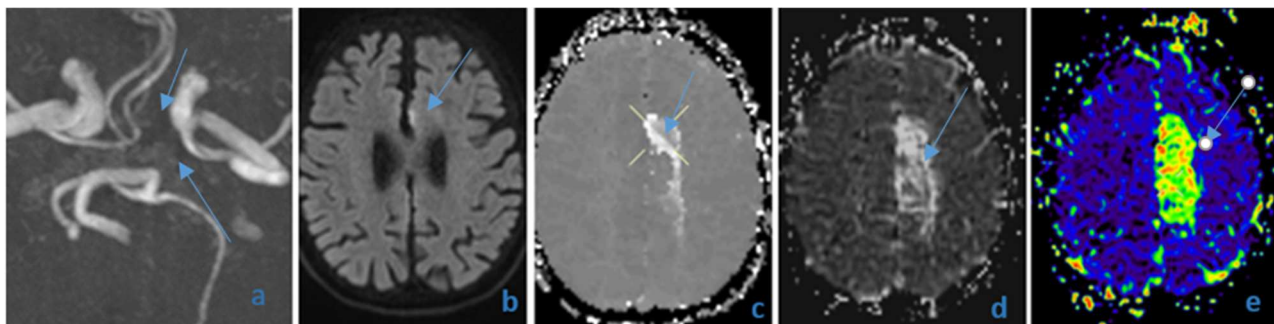
Prednja cirkulacije odnosi se na dio mozga perfuziran od strane dvaju ICA-e. Poznajemo pet glavnih grana koje se odnose na prednju cirkulaciju a to su oftalmička grana, Pcom, AchA, ACA i MCA. Poznato je da se kod 2-10% pojedinaca PCA odvaja od ICA-e i to putem hiperplastične Pcom, dok je proksimalna PCA koja potječe iz BA hipo- ili aplastična. U tim slučajevima, prednja cirkulacija navodnjava teritorij PCA, a ta varijanta arterijskog kruga poznata je i kao fetalno podrijetlo PCA. Prednju cirkulaciju možemo podijeliti na dva sustava; sustav leptomeningalnih arterija, koji opskrbljuje moždanu koru i susjednu bijelu tvar te AChA i sustav dubokih perforirajućih arterija, koji prožimaju bazalne ganglije, polujajasto središte mozga i dijelove unutarnje kapsule (63, 64).

Arterijska vaskulatura prednje cirkulacije opskrbljuje različita područja mozga. RhA je najveća arterija koja proizlazi iz A1 ili početnog dijela A2, a opskrbljuje glavu kaudatne jezgre, prednju trećinu putamena, prednji dio vanjskog globus pallidusa, prednji donji dio prednjih udova unutarnje kapsule i uncinatnog snopa, a ponekad i prednji hipotalamus. Bazalne perforirajuće arterije (srednje lentikulostrijatne arterije) proizlaze iz ACA i Acom i opskrbljuju prednju perforantnu supstancu, stražnju površinu vidnog živca i hijazmu optičkog trakta, optički trakt, gornji hijazmatski dio hipotalamusa, rostrum žuljevitog tijela, donju površinu prednjeg režnja i srednji dio Silvijeve pukotine. Perikalozalna arterija koja je krajnji dio arterije koja okružuje žuljevito tijelo daje kalozomarginalnu arteriju prepoznatljivu po svom tijeku u blizini cingulatnog sulkusa. Kalozomarginalna i krajnja perikalozalna arterija daju 5 glavnih kortikalnih grana: prednje orbitalne, prednje polarne, unutarnje prednje, paracentralne i parijetalne arterije. Kortikalne grane opskrbljuju bazalnu površinu prednjeg režnja, gornju prednju vijugu i prednje dvije trećine središnje hemisfere (uključujući precentralni, centralni i postcentralni girus). Poneki krajnji ogranci ACA mogu vaskularizirati i dio kontralateralne hemisfere. ACA opskrbljuje cijelu srednju površinu prednjeg i parijetalnog režnja, prednje četiri petine žuljevitog tijela, prednju bazalnu moždanu koru, prednji dio diencefalona i duboke moždane strukture. Izolirana okluzija ACA nije uobičajena, a javlja se u samo 2% slučajeva i to vezano uz ATS naslage u proksimalnom segmentu ACA (Slika 7. i slika 8.). AchA kao mala žila koja proizlazi iz stražnjeg srednjeg dijela iznad klinoidnog dijela ICA na maloj udaljenosti iznad podrijetla Pcom može postojati ili kao jedno deblo ili kao splet malih žila a teritorij joj je varijabilan i može uključivati optički trakt, stražnji ud unutarnje kapsule, cerebralni pedunkl, koroidni pleksus i medijalni sljepoočni režanj (65, 66, 67).



Slika 7. Shematski prikaz opskrbnog područja prednje cerebralne arterije.

Objašnjenje slike: Opskrbna područja prednje moždane arterije označena su žutom bojom. Izvor slike: Slika prilagođena iz datoteke koja je slobodno dostupna putem javne domene (*Wikimedia Commons*).



Slika 8. Prikaz ishemijskog opskrbnog područja prednje cerebralne arterije povezan sa anatomskom varijacijom Willisova kruga

Objašnjenje slike: a) TOF Angiogramski prikaz anatomске varijacije prednje i stražnje komponente Willisova kruga, b) Difuzijski prikaz infarkta u području ACA, c) i d) ADC prikaz infarkta u području ACA, e) Perfuzijski prikaz infarkta u području ACA.

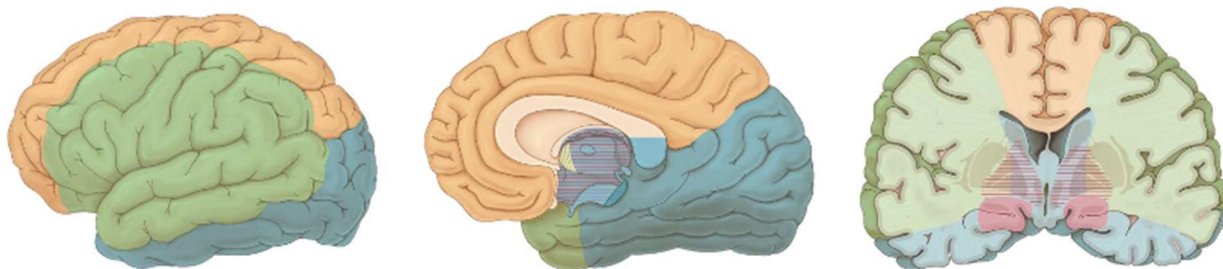
Ishemijski moždani udari koji se javljaju u prednjoj cirkulaciji najčešći su od svih ishemijskih moždanih udara, a na njega otpada otprilike 70% svih slučajeva. Uzrokuju ih najčešće blokade jedne od glavnih intrakranijalnih arterija ili malih pojedinačnih perforatora (penetratornih) arterija (63, 68). Najčešća mjesta okluzije ICA su početna 2 cm od početka arterije i, intrakranijalno, karotidni sliv. Čimbenici koji mijenjaju opseg infarkta uključuju brzinu okluzije i sustavni krvni tlak. Manifestacije akutne tromboze ICA-e prilično su varijabilne, a ovisе o statusu kolaterala i već postojećoj karotidnoj stenozі. Embolijska okluzija ICA, bilo proksimalno ili distalno obično dovodi do teškog moždanog udara koji pokazuje popratne znakove disfunkcije svih arterija prednje cirkulacije. Svijest je obično više narušena a slabost nogu teža i dugotrajnija nego u izoliranoj proksimalnoj okluziji MCA. Suprotno tome, progresivna ATS okluzija obično je manje ozbiljna, s klasičnom subakutnom dvofaznom prezentacijom. Ishemija mrežnice porijeklom iz karotidnih embolusa može biti prolazna ili trajna ako postoji potpuna okluzija arterije. U slučaju kronične ICA stenozе ili okluzije, hemodinamski stres uzrokovan hipotenzijom može dovesti do ishemijskih udara krajnjih vaskularnih teritorija ili “zadnjih livada” (*eng. watersheed*), stanja koje uključuje preklapanje opskrbnog područja dvaju glavnih arterija, odnosno njihovih najdistalnijih grana. Iako se većina IMU-a događa unutar jezgre vaskularnih teritorija kao rezultat prolazne ili trajne arterijske opstrukcija, postoje i područja sliva koja su najudaljenija od glavnog izvora arterije te su posebno osjetljiva na globalnu hipoperfuziju. U rijetkim situacijama pojedinac može prolaziti kroz TIA-u koja trese udove, a koja je posljedica teške stenozе karotidne arterije, a koja zbog ortostatskog stresa dovodi do hipoperfuzije mozga (63 - 67).

MCA je najveća od intracerebralnih krvnih žila i kroz svoje grane opskrbljuje gotovo cijelu konveksnu površinu mozga, uključujući bočne frontalne, tjemene i sljepoočne režnjeve: inzulu, klastrum i tanke snopove bijele tvari asocijativnih vlakana koja čine krajnju kapsulu. Lentikulostrijatne grane MCA opskrbljuju bazalne ganglije, uključujući glavu kaudatne jezgre, putamen, bočne dijelove unutarnje i vanjske kapsule, a ponekad i krajnju kapsulu. Okluzija MCA obično se javlja ili u glavnom stablu (M1) ili u jednom od svojih krajnjih gornjih i donjih dijelova (M2). Okluzija M1 segmenta MCA prije polazišta lentikulostrijatnih arterija u prisutnosti dobre kolateralne cirkulacije može dovesti do velikog striatokapsularnog infarkta. Okluzija MCA ili njezinih grana najčešći je tip infarkta prednje cirkulacije, čineći otprilike 90% infarkata i dvije trećine svih moždanih udara. Od infarkta teritorija MCA, 33% uključuje duboki teritorij MCA, 10% uključuje površinske i duboke teritorije MCA, a preko 50% uključuje površinski teritorij MCA (68). Sudeći po opskrbnom području MCA može se raditi o suptilnim znakovima ili o razarajućim kliničkim sindromima. Ovisno o mjestu blokade, opsegu ishemije, etiologiji i kolateralnoj arterijskoj mreži, IMU u ovom području prezentiraju se kao široki spektar poremećaja koji mogu imati različitu prognozu a time se mijenja i terapijski odabir. Veliki infarkti MCA definiraju se kao zahvaćenost dva od tri njezina teritorija (duboko, gornje i donje) dok udari koji spadaju pod kapu malignih MCA udara zahvaćaju potpuni ili gotovo potpuni teritorij MCA koji kao posljedicu ima masivni edem moždanog tkiva (68, 69). Klinički takvog pacijenta prepoznamo kao osobu sa kontralateralnom hemiparezom, gubitkom polovine vidnog polja te ipsilateralnom konjugiranom divergencijom oka i glave. Pacijent je obično budan, somnolentan ili agitiran dok su kognitivni znakovi gotovo uvijek prisutni. U slučaju ljevostrane lezije vidimo afaziju te globalnu ideomotornu apraksiju, dok u slučaju desnostrane lezije opažamo kontralateralni multimodalni heminegлект te različite vrste zbunjenog stanja. Ova slika sugerira okluziju M1 sa ili bez karotidne okluzije i povezana je s prilično nepovoljnom prognozom. Kod mlađih ljudi ovakva vrsta moždanog udara može napredovati do povišenog intrakranijskog tlaka te posljedično tomu do subfalcijalne, unkalne i transtentorijske hernijacije, a samo kliničko pogoršanje javiti će se u roku od 48 - 72 sata praćeno pogoršanjem početne simptomatologije i smanjenjem budnosti. Rano prepoznavanje tih simptoma dovodi do boljeg terapijskog odgovora i povoljnije prognoze, a što je u direktnoj povezanosti sa poznavanjem anatomije krvnih žila i njihovih opskrbnih područja (68, 69).

Kompletni površinski MCA infarkt koji šteti lentikulostrijatne arterije sugerira tromb u distalnom dijelu lumena MCA, odnosno na njezinoj bifurkaciji ili proksimalnom dijelu M2 segmenta. Ovdje pak dominira zahvaćenost motornih i osjetnih funkcija donjih udova, a tek ako je stanje trajno dolazimo do zaključka da je ishemija zahvatila i unutarnju kapsulu (AchA) te treba sumnjati na

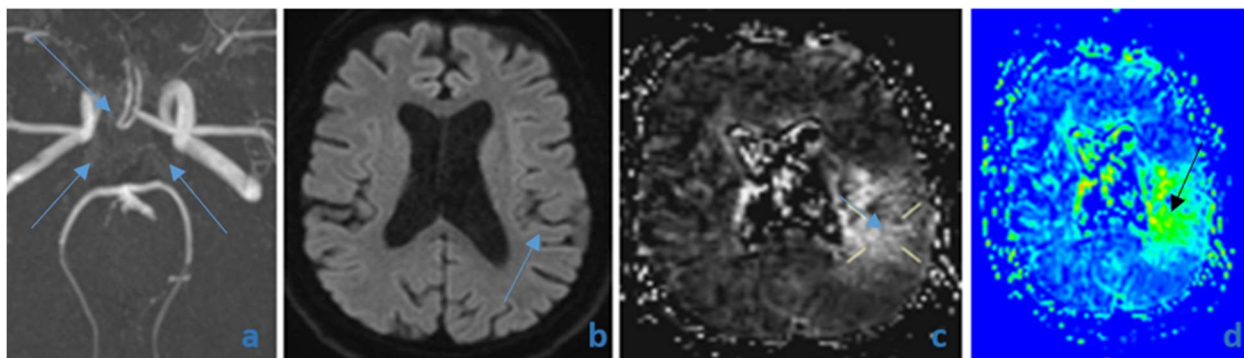
zahvaćenost ACA teritorija. Vizualni deficit polja može se prikazati kao kontralateralna hemianopsija ili kvadrianopsija koje su prolazniji i manje ozbiljniji deficiti. Kognitivni deficit sličniji je onome kod totalne okluzije M1, no manje je izražen ili se pak brzo rezolvira. Infarkti gornje (prednje) M2 grane klinički se očituju kontralateralnom izoliranom brahiofacijalnom parezom, djelomičnim gubitkom osjeta u brahiofacijalnom području te prolaznim konjugiranim ipsilateralnim odstupanjem oka i glave te afazijom koja se često povezuje s bukolingvalnom apraksijom u slučaju ishemijskih lezija na lijevoj strani. Prisutni su također i razni stupnjevi multimodalnog zanemarivanja, poricanje ili zanemarivanje same bolesti te gubitak svjesnosti o težini samog stanja, zbunjenosti i jednolične ekspresije kod desnostranih lezija. Vizualna polja obično su pošteđena. U prisutnosti infarkta donje (stražnje) M2 grane prezentacija simptoma uključuje kontralateralnu hemianopsiju ili gornju kvadrantanopsiju, blagu ili prolaznu brahiofacijalna parezu te kognitivne poremećaje koji su dominantni dio kliničke slike. Kod lijevostrane lezije uočavamo Wernickeovu afaziju (provodnu afaziju), a ako je u pitanju desnostrani incident dolazi do desnostrane hemineglekcije, konstrukcijske i odjevne dispraksije, prostorne dezorijentacije, konfuzije, halucinacija te promjena u ponašanju (63, 67, 68).

Zahvaćanjem jedne od leptomeningealnih grana (M3 ili M4) može doći do ograničenog infarkta praćenog specifičnim neurološkim deficitima koji su obično povezani s embolijom. Na primjer, izolirana Wernickeova afazija javlja se uz blokadu lijeve stražnje sljepoočne grane i snažno sugerira kardioembolijsku etiologiju, osobito u starijih osoba. Lentikulostrijatne arterije opskrbljuju bazalne ganglije i dijelove unutarnje kapsule, a ishemija u njihovom teritoriju može stvoriti ozbiljne ispade funkcije iako su same lezije vrlo malog volumena. Kortikalni znakovi su odsutni, osim u slučaju deaferencijacije korteksa prekidom subkortikalnih i kortikalnih puteva. Klinička znakovi uključuju hemiparezu, hemihipersteziju, dizatriju, hipofoniju i povremene abnormalne pokrete u slučaju zahvaćenosti bazalnih ganglija (69, 70, 71). Etiološko porijeklo IMU-a na dubokim perforantnim teritorijima MCA uglavnom se pripisuje lipohijalinozi i lokalnim aterosklerotskim promjenama, za razliku od velikih infraktiranih područja koji su obično embolijske prirode (Slika 9. i slika 10.).



Slika 9. Shematski prikaz opskrbnog područja srednje moždane arterije

Objašnje slike: Opskrbna područja srednje moždane arterije označena su zelenom bojom. Slika prilagođena iz datoteke koja je slobodno dostupna putem javne domene (*Wikimedia Commons*).



Slika 10. Prikaz ishemijskog opskrbnog područja srednje cerebralne arterije povezan sa anatomskom varijacijom Willisova kruga

Objašnjenje slike: a) Angiogramski prikaz anatomске varijacije prednje i stražnje komponente CoW-a, b) Difuzijski prikaz infarkta u području Srednje moždane arterije (eng. *Middle cerebral artery, MCA*) c) prikaz infarkta u području MCA metodom prividnog difuzijskog koeficijenta, d) Perfuzijski prikaz infarkta u području MCA.

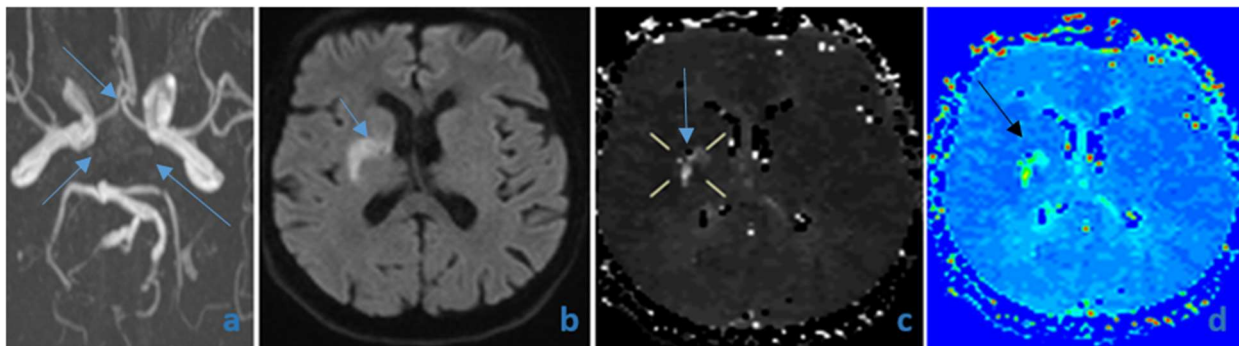
AchA opskrbljuje bočni talamus i stražnji ud unutarnje kapsule, a ishemijskog opskrbnog područja javlja se u manje od 1% udara prednje cirkulacije. Ishemijska oftalmičke arterije često je privremeni događaj koji se javlja u približno 25% bolesnika, a ishemijska središnje mrežnične arterije relativno je rijetka, vjerojatno zbog učinkovite kolateralne cirkulacije. Okluzija pojedinačnih

dubokih grana ACA-e i MCA-e koje opskrbljuju duboku bijelu i sivu tvar proizvode lakunarni tip moždanog udara. (Slika 11. i slika 12.). Ove okluzije čine čak 20% ishemijskih moždanih udara (67, 68). Područje ACA-e je posebno osjetljivo na ishemiju, a najbolji primjer za to su anurizmatska prsnuća njezina komunikantnog djela. Klinička prezentacija AchA infarkta uključuje slabost pretežno distalnog donjeg ekstremiteta i u manjem stupnju gornjeg ekstremiteta, motoričko zanemarivanje polovice tijela, transkortikalnu motornu afaziju te razne poremećaje u ponašanju. Senzorni hemisindromi koji se mogu vidjeti uključuju kontralateralni donji ekstremitet. Disfunkcija sfinktera, mutizam, anterogradna amnezija i poremećaji u ponašanju posebno su naglašeni kod ishemije dubokih perforirajućih arterija i RaH. Uključivanje žuljevitog tijela u ishemijski proces može proizvesti sindrom kaloznog odvajanja ograničen na lijevu ruku, a javlja se i ideomotorna apraksija, agrafija, taktilna anomija kao i sindrom tuđinske ruke (68, 70).



Slika 11. Shematski prikaz opskrbnog područja prednje koroidalne arterije

Objašnjenje slike: Opskrbna područja prednje koroidalne arterije iscrtkana su longitudinalnim crvenim linijama. Izvor slike: Slika prilagođena iz datoteke koja je slobodno dostupna putem javne domene (*Wikimedia Commons*).



Slika 12. Prikaz ishemije opskrbnog područja prednje koroidalne arterije povezan sa anatomskom varijacijom Willisova kruga

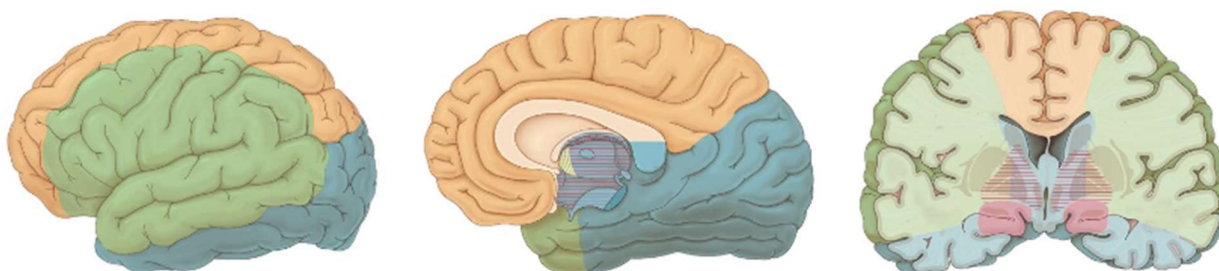
Objašnjenje slike: a) Angiogramski prikaz anatomske varijacije prednje i stražnje komponente Willisova kruga, b) Difuzijski prikaz infarkta u području prednje koroidalne arterije (eng. *Anterior choroidal artery, AchA*), c) Prikaz infarkta u području AchA metodom prividnog difuzijskog koeficijenta, d) Perfuzijski prikaz infarkta u području AchA.

Granice teritorija koje opskrbljuje AchA i dalje su kontroverzne vjerojatno posljedično postojanju velikog broja anatomskih varijacija te arterije. Arterijska vaskularizacija se odnosi na donji stražnji i retrolentikularni dio unutarnje kapsule, rep kaudalnog nukleusa, dio lentiformne jezgre, stražnji dio korone radijate, lateralno genikulatno tijelo i početak optičke hijazme. Klinički manje važni su promjenjivi doprinos vaskularnoj opskrbi unkusa, amigdala, hipokampusa, vidnog traktusa, dijelova srednjeg mozga (substancija nigra, cerebralni pedunkuli), subtalamičke regije i koroidnog pleksusa. Rijedak, ali specifičan nedostatak vidnog polja očituje se kao defekt u gornjem i donjem očnom kvadrantu s poštedom vodoravnog dijela vidnog polja. Ponekad se kognitivni znakovi javljaju u infarktima AChA sekundarno zbog zahvaćanja talamokortikalnih putova, uključujući zanemarivanje polovice tijela i konstrukcijsku apraksiju s lezijom desne strane te talamičku afaziju kod lijevog infarkta. AchA infark prema tome može oponašati nepotpunu MCA ishemiju (63, 70, 71, 72).

1.3.5. Stražnja moždana cirkulacija i ishemija

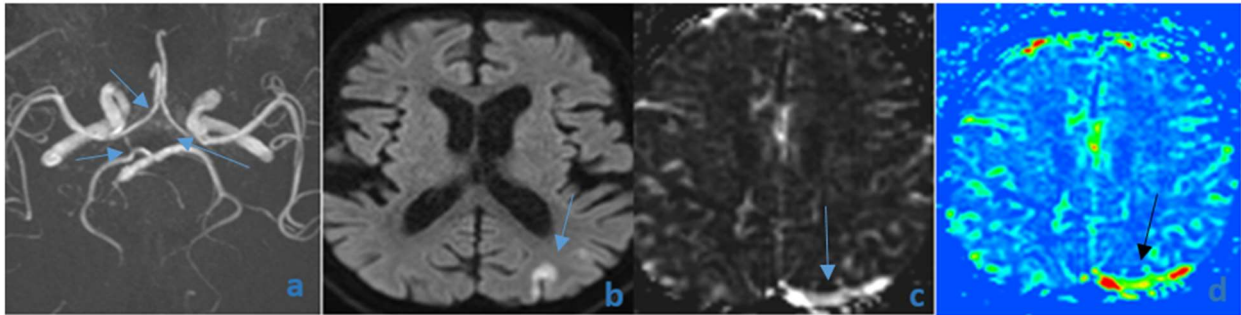
Stražnja moždana cirkulacija krvlju opskrbljuje stražnji dio mozga, moždano deblo, talamus, mali mozak i zatiljni režanj, a mjesto okluzije arterije usko je povezano sa simptomatologijom. Od bazilarne bifurkacije do spoja s Pcom, proksimalni segment (P1) PCA daje brojne važne perforirajuće grane. P2 segment se proteže između spoja i stražnjeg dijela srednjeg mozga, gdje daje talamoperforantne, talamogenikulatne, pedunkulatne perforantne arterije, PchA i stražnju sljepoočnu

arteriju. Distalni dio PCA (P3 i P4) proteže se od kvadrigeminalne ploče do kalkarinske pukotine gdje opskrbljuje zatiljni režanj, dio tjemenog i sljepoočnog režnja te stražnju trećinu medijalne moždane hemisfere. Intraduralni dio VA-e ima anteromedijalni tijek kroz foramen magnum, zatim superomedijalno prema središnjoj crti gdje se dvije kontralateralne VA ujedanjuju i formiraju BA. Na svom putu prema BA, VA daje PICA-u te prednju kralježničnu arteriju koja opskrbljuje gornji dio kralježnične moždine, lateralnu moždinu, cerebelarne tonzile, vermis i donju hemisferu malog mozga. Od ušća VA-a, sliv BA nalazi se superiorno ispred medule i ponsa te se dijeli na razini spoja ponsa i srednjeg mozga na dvije PCA. Svojim tijekom BA daje i dvije AICA-e, pontinske perforirajuće grane i gornje cerebelarne arterije. BA opskrbljuje moždano deblo, srednji mozak, dio talamusa, stražnju unutarnju kapsulu, srednji i gornji mali mozak i vermis (73, 74). Ishemijski moždani udar stražnje cirkulacije klinički je ishemijski sindrom uzrokovan stenozom, *in situ* trombozom ili embolijskom okluzijom VA-a na cervikalnoj razini, intrakranijalnih VA, BA i PCA te njihovih grana (Slika 13. i slika 14.). Potrebno je poznavati kliničke znakove IMU-a stražnje cirkulacije kako bi ga se moglo razlikovati od onog prednje cirkulacije. Jaka glavobolja, migrenozna glavobolja, diplopija, linearna vrtoglavica, pijani hod, štucaanje, obostrani ili ukriženi motorički ili senzorni znakovi, smanjena razina svijesti i amnezija su sve simptomi koji ulaze u kliničku sliku i anamnestičke podatke osobe koja može biti žrtvom IMU-a stražnje cirkulacije. Razni klinički znakovi i simptomi nam u tome pomažu, no varijabilna anatomska cirkulacija dovode do toga da nekada ne možemo znati koja je točno krvna žila deprivirana. Ponekad se infarkti moždanog debla ne mogu razlikovati od onih supratentorijalnih jer proksimalna okluzija PCA može oponašati MCA infarkt.



Slika 13. Shematski prikaz opskrbnog područja stražnje moždane cirkulacije

Objašnjenje slike: Opskrbna područja stražnje moždane arterije označena su plavom bojom. Izvor slike: Slika prilagođena iz datoteke koja je slobodno dostupna putem javne domene (*Wikimedia Commons*)



Slika 14. Prikaz ishemije opskrbnog područja stražnje cerebralne arterije povezan sa anatomskom varijacijom Willisova kruga

Objašnjenje slike: a) Angiogramski prikaz anatomske varijacije prednje i stražnje komponente Willisova kruga, b) Difuzijski prikaz infarkta u području stražnje moždane arterije (eng. *Posterior cerebral artery, PCA*) c) prikaz infarkta u području PCA metodom prividnog difuzijskog koeficijenta, d) Perfuzijski prikaz infarkta u području PCA.

Kada govorimo o moždanim ishemijskim deficitima od strane VA-a kao i o infarktima od strane PICA-e onda govorimo o tri klasična sindroma vezana za njihov opskrbeni teritorij. To su medijalni medularni moždani udar (ili Déjerinov sindrom), dorzolateralni medularni moždani udar (Wallenbergov sindrom) te hemimedularni moždani udar (Babinski-Nageotteov sindrom) (74, 75). Laterodorzalni medularni moždani udar je najčešći od tri spomenuta i uključuje ipsilateralni termoalgetički deficit lica, kontralateralni termoalgezijski deficit, disfagiju, disfoniju zbog slabosti nepca i glasnica, ipsilateralnu ataksiju, mučninu, povraćanje, nistagmus, okularnu i trunkularnu ipsipulsiju te ipsilateralni Hornerov znak. Izolirani sindrom gornje cerebelarne arterije je rijedak, ali je redovito uključen u okluziju distalne BA. Simptomatologija tog sindroma uključuje zahvaćanje ipsilateralnih ekstremiteta, poremećaje hoda, ataksiju i dizatriju. Nistagmus, ipsilateralni Hornerov sindrom, kontralateralna paraliza četvrtog moždanog živca i kontralateralni termoalgetički senzorni deficit, rijede i ipsilateralni koreiformni abnormalni pokreti ili nepčani mioklonus, abnormalnosti spavanja i djelomična kontralateralna gluhoća simptomi su koji će upućivati na zahvaćanje teritorija gornje cerebelarne arterije. S obzirom na svoj blizak odnos s distalnom BA, ti inzulti su vrlo često embolijske prirode (74, 75, 76). AICA vaskularizira dorzolateralni donji pons, antero-inferiorni mali mozak, pužnicu, labirint i osmi moždani živac. Glavne varijacije opsega opskrbe malog mozga trima cerebelarnim arterijama može otežati lokalizaciju AICA ukoliko nisu prisutni određeni deficiti lubanjskog živca. Klasični AICA sindrom uključuje vrtoglavicu s povraćanjem, nistagmus,

ipsilateralnu gluhoću, ipsilateralnu paralizu lica perifernog tipa, ipsilateralnu hiposteziju lica, ipsilateralni Hornerov sindrom, ipsilateralnu ataksiju, dizatriju i kontralateralni termoalgezijski osjetni deficit. Moždani udar AICA-e može se predstaviti kao izolirana vrtoglavica ili izolirani cerebelarni sindrom (76, 77). PCA je podijeljena u četiri segmenta. Okluzija proksimalnog segmenta (P1) obično uzrokuje totalni infarkt PCA, uključujući gornji srednji mozak, dijelove talamusa i stražnji hemisferni teritorij. Okluzije P2 segmenta prije grananja talamogenikularnih arterija izazivaju ishemijske lezije u lateralnom talamusu te na hemisfernom PCA teritoriju, dok okluzija kortikalne PCA uzrokuje različite kortikalne lezije na površinskom teritoriju PCA, uključujući okcipitalni, postero-inferiorni temporalni i dio stražnjih tjemenih režnjeva. Osjetni simptomi prilično su česti u PCA infarktu i obično su povezani s laterotalamičkim lezijama, dok su motorički simptomi rijetki i manji te su uglavnom popraćeni edemom koji zahvaća stražnju unutarnju kapsulu ili cerebralne pedunkule. Bilateralni PCA infarkti tipični su za "vrh bazilarnog sindroma", u što također može biti uključena diskromatopsija, vizualnu agnozija ili aleksija bez agrafije s lijevostranom lezijom, prostorna dezorijentacija, palinopsija, amuzija, Balintov sindrom, metamorfozija i prosopagnozija. Sindrom bilateralnih PCA moždanih udara mora se razlikovati od sindroma stražnje reverzibilne encefalopatije (eng. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) i venske tromboze, jer sve nabrojano može uzrokovati glavobolju, centralni gubitak vida i smanjenu razinu svijesti koje mogu biti uključene u kliničku sliku tog sindroma. Izvor IMU PCA je u većini slučajeva embolijske prirode, dok u rjeđe uzroke svrstavamo disekcije, fetalno podrijetlo PCA i migrenski moždani udar. Osjetni simptomi (gubitak vida te hemianopsija) prilično su česti kod PCA infarkta, dok su motorički simptomi rijetki i manji (78, 79). BA leži na ventralnoj površini moždanog debla i vaskularizira pons, mezencefalon, srednji i gornji mali mozak kroz AICA-u i superiornu cerebelarnu arteriju. Njezin teritorij može se podijeliti na tri dijela: anteromedijalni, anterolateralni te dorzolateralni teritorij. Kod deprivacije anteromedijalnog područja dolazi do hemipareze koja je najteži simptom dok je kod anterolateralnih lezija motorički deficit blag i može prevladati u donjem ekstremitetu odražavajući topografsku orijentaciju vlakana (noga - bočno, ruka - medijalno). Dorzolateralne lezije često zahvaćaju spinotalamički trakt i bočni dio medijalnog lemniskusa, dok su paramedijanski infarkti vidljivi u medijalnom dijelu medijalnog lemniskusa. Uključivanje tegmentuma ponsa u ishemijsku deprivaciju podrazumijeva zahvaćanje više osjetila, kranijalne živce i okulomotorne deficite. Ozbiljnost moždanog udara na području BA jako varira te se može pojaviti s izoliranim neurološkim deficitima u slučaju penetracijskih okluzija lakunarnog porijekla ili može biti poguban ako se radi o akutnoj trombozi same BA. Okluzija BA uglavnom rezultira razarajućim moždanim udarom s teškim invaliditetom ili smrću. Otprilike polovina pacijenata ima predznake u

obliku TIA-e. Neki simptomi su nespecifični, poput parestezija, dizartrije, hemipareze ili vrtoglavice i potrebno ih je žurno diferencijalno dijagnostički obraditi. Brza identifikacija ishemijske bazilarne arterije može nam dati zeleno svjetlo pri primjeni agresivnije terapije prije nastanka katastrofalne kliničke slike *lock in* sindroma ili kome. Ishemijski incident distalnog bazilarnog teritorija obično dovodi do ishemijske srednjeg mozga i zbog toga su za njega karakteristične vizualne manifestacije, a mogu nastati i male lezije srednjeg mozga koje rezultiraju nuklearnim ili fascikularnim parezama trećeg živca. Hipersomnolencija ili koma obično znači progresiju ishemijske prema talamičkom teritoriju. ATS i embolija su glavni mehanizmi moždanog udara i okluzije BA. Uobičajena mjesta ATS stenoze su podrijetlom iz VA-e, točnije njezinog intrakranijalnog dijela, gdje često dolazi do progresije trombusa prema kaudalno, zatim između spoja VA i AICA te iz središnjeg dijela BA-e. Embolični ugrušci proizlaze iz VA-e, bazilarne ATS ili izravno iz aorte ili srca, a redoviti su uzrok distalne vertebralne te proksimalne i distalne okluzije BA (73, 74, 80).

CoW je glavna struktura koja osigurava stalni i redoviti protok krvi u mozgu i štiti mozak od ishemijske. Moždani udar ostao je drugi vodeći uzrok smrti u svijetu u posljednjih petnaest godina. Također je vodeći uzrok ozbiljnog invaliditeta odraslih osoba. Međusobno povezani problemi vezani uz ishemijski moždani udar danas postaju sve češći. Potrebni su čvrsti dokazi o skupnoj mjeri povezanosti varijacija CoW-a i ishemijskog moždanog udara. Ovaj rad je namjenjen pružanju sažetih i ažuriranih dokaza o povezanosti između varijacija CoW-a i ishemijskog moždanog udara korištenjem dostupnih studija i radioloških metoda.

2. HIPOTEZA

Anatomske varijacije CoW-a u korelaciji su s lokacijama nastanka IMU-a zbog njihove uske povezanosti s distalnim intrakranijalnim krvnim žilama, a opservacijom i analizom radioloških slikovnih metoda možemo utvrditi da li jedna vrsta anatomske varijacije CoW-a pokazuje veći afinitet za određenu lokaciju od druge.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja obuhvaćaju:

1. Utvrditi postojanje korelacije između određene anatomske varijacije CoW-a i lokacije ishemijskog moždanog udara.
2. Utvrditi analizom radioloških slikovnih metoda da li jedna vrsta anomalije CoW-a ima prednost nad drugom kada govorimo o lokaciji ishemijskog moždanog udara i da li je dosadašnje nazivlje anatomskih anomalija prikladno za buduću kliničku uporabu.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ustroj studije

Ovo retrospektivno istraživanje se sprovело u dvije faze. Prva faza bila je izvedena na Zavodu za radiologiju Sveučilišnog bolničkog centra (CHU) Hopital Nord, St Etienne, gdje je provedeno prikupljanje podataka te obrada i razvrstavanje slikovnih metoda. U finalni odabir pacijenata uključeni su oni s dokazanim ishemijskim moždanim udarom te postojećom anatomskom varijacijom CoW-a. Ova faza istraživanja provedena je obradom snimki (slikovnih metoda) dobivenih MR uređajima uz korištenje standardnih protokola (ranije spomenuti protokol za moždani udar i njegove inačice) te uspoređivanjem, razvrstavanjem i analizom svih parametara koji uključuju podatke koji su se odnosili na procjenu i deskripciju intrakranijalnih krvnih žila prema poznatim ljestvicama, algoritmima i bodovanjima koji su opsežno opisani u uvodu ovoga rada. Razmatrao se ishod svakog ishemijskog slučaja pojedinačno te njegova povezanost sa prisutnom anatomskom varijacijom. U prvoj namjeri odabrano je 200 pacijenata s klinički dokazanom dijagnozom moždanog udara u određenom vremenskom periodu pomoću protokola za detektiranje IMU-a na tri stroja jačine 1,5T ili 3T (Aera, Skyra ili Prisma; Siemens Medical Systems, Njemačka). Pomoću naprednih radioloških metoda izvršio se pregled vaskularnih struktura, posebice CoW-a kako bi se odabrali pojedinci koji zadovoljavaju kriterij postojanja njegove anatomske anomalije. Svi podatci potom su razvrstani i uneseni u tablice, a sve slikovne metode raspoređene su po dosjeima pogodnim za uporabu pod šifriranim kodovima, poštujući time prava i privatnost pacijenata uključenih u istraživanje. Druga faza istraživanja provedena je jednim dijelom u Sveučilišnoj bolnici Hopital Nord u St.Etienneu, a drugim na Medicinskom fakultetu Osijek, odnosno na Zavodu za Anatomiju i neuroznanost. Obrada podataka izvršena je mjerenjima i sortiranjem informacija o svakom subjektu posebno te finijim procjenama slikovnih prikaza MIP (eng. *Maximum Intensity Projection*) sekvencama konstruiranim na radnim stanicama koje prate pojedini stroj. Dobiveni slikovni materijal analiziran je u svrhu određivanja anatomske varijacije Wilisova kruga. Proučavala se kompletnost cerebralnog arterijskog kruga, njegova lokacija te postojeće varijacije prema shemama opisanim u uvodu ovoga rada. Kod obrade varijacija pažnja je bila usmjerena na točan topografski smještaj, atipiju u izgledu te postojanje drugih anomalija. Izvršena je procjena egzaktnе lokacije ishemijskog incidenta, veličine zahvaćenog područja te uloga krvne žile ili njezine varijacije u tom procesu. Analizirane su sve sekvence potrebne za dobivanje slikovnih metoda.

4.2. Ispitanici

U ovu studiju bilo je prvobitno uključeno 200 pacijenata koji su pod sumnjom na IMU zaprimljeni u bolnicu - Hopital Nord St. Etienne, a kojima je tamo ista dijagnoza i verificirana te su liječenje nastavili u navedenoj bolnici nekom od metoda (selektivna tromboliza ili mehanička trombektomija). U obzir su uzeti samo oni pacijenti koji su bili obrađeni i dijagnosticirani za vrijeme boravka pristupnice Kristine Milanović, dr. med. u bolnici Hopital Nord, St. Etienne na odjelu Kliničke radiologije- odjeljenju koje se bavi isključivo magnetskom rezonancijom u dijagnostičke svrhe, među ostalim i IMU-a, a dio je neurointerventne jedinice navedene bolnice. Doktorandica je u navedenoj ustanovi provela vremenski period od 02. studenog 2016 do 01. svibnja 2018 godine.

Svi pacijenti obrađeni pod sumnjom na IMU također su obrađeni od strane neurološkog tima u vidu prvog koraka u algoritmu zbrinjavanja. Rano prepoznavanje simptoma igra ključnu ulogu u ishodu moždanog udara, a to se događa dok bolesnik još nije stigao u bolnicu. Stoga se kroz različite edukacije i razvoj praktičnih alata nastoji podići svijest o važnosti njihova prepoznavanja kako bi ishodi za pacijente bili što bolji. Diljem svijeta rade se brojne kampanje kojima se nastoji educirati ljude o 4 najprepoznatljivija simptoma koje su obuhvaćene akronimom F.A.S.T. u kojem F znači padanje lica (eng. *face drooping*), A slabost ruke (eng. *arm weakness*), S problemi s govorom (eng. *speech difficulty*) i T zvati hitnu što prije (eng. *time to call emergency*). Kod pacijenta kod kojeg se sumnja na akutni moždani udar uzima se anamneza i klinički status. Nepovoljna obiteljska anamneza, dosadašnje bolesti poput hipertenzije, fibrilacije atrijske, TIA-e, koronarne bolesti ili dijabetesa te navike poput pušenja, pijenja alkohola i korištenja droga i terapija kontraceptivima, povećavaju rizik za nastanak IMU. Za otkrivanje etiologije IMU prvenstveno su nam služili anamnestički podatci, zatim neuroradiološke pretrage, neurosonološke pretrage (ekstrakranijski (CDFI) i transkranijalni ultrazvuk (TCDI), laboratorijsku obradu seruma i likvora te kardiološke pretrage (24-satni EKG, TEE I TTE). Rutinske pretrage koje su obavljene uključuju kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju eritrocita, glukozu u krvi, ureju, elektrolite u serumu, koagulogram, lipidogram, srčane enzime i analizu urina. Nakon što smo klinički postavili dijagnozu akutnog MU radiološkim metodama utvrdilo se da li je riječ o hemoragiji ili ishemiji. U istraživanje su uključeni pacijenti kojima je postavljena sumnja na IMU unutar 2 sata od primitka u bolnicu. Pacijenti su obrađeni od strane neurologa prema Rosierovoj skali te im se nakon izvršene evaluacije (anamneze i kliničkog neurološkog pregleda) dokazalo postojanje ishemijskog moždanog udara metodom magnetske rezonancije. Slijedeći korak bio je dodatnom analizom potvrditi varijacije ili anomalije CoW-a. Iz studije su bili isključeni oni pacijenti za koje je dokazano da su imali moždani udar koji

nije posljedica ishemijskog incidenta. Pacijenti koji imaju ugrađen pace-maker ne kompatibilan sa MR strojem te oni koji imaju postavljene feromagnetičke intracerebralne materijale ili metalne implantate nisu bili razmatrani kao mogući sudionici ovoga istraživanja. Klaustrofobični i nekooperativni pacijenti bili su također isključeni iz istraživanja kao i pacijenti koji zbog nekog razloga nisu mogli zadržati miran stav te zadovoljavajući položaj kako bi se dobio kvalitetan slikovni prikaz krvožilnog sustava, čak i ako jest potvrđena dijagnoza ishemijskog moždanog udara. Svi pacijenti pod sumnjom na IMU obrađeni su standardnim protokolom radiološkog odjela bolnice Hopital Nord (Protokol za moždani udar i njegove inačice) te im je dijagnoza potvrđena od strane stručnog neurološkog te neuroradiološkog tima. Svi ispitanici podliježu pravilniku Sveučilišne bolnice o informiranom pristanku te zaštiti podataka. Nakon navedene selekcije u studiju je ušao sto osamdeset i jedan pacijent (103 muškarca i 78 žena) između 25. i 96. godina starosti s potvrđenim akutnim IMU. Ovo istraživanje odobrio je Etički odbor Sveučilišnog bolničkog centra u St. Etienne, IRB (N312018). Istraživanje je provedeno u skladu sa relevantnim smjernicama i propisima navedene bolnice. Obavljena je sveobuhvatni MRI mozga, uključujući kompletnu procjenu varijacija u CoW-u, klasificiranih pomoću 3D-TOF-MRA. Akutni IMU potvrđen je kliničkim pregledom, ROSIER skalom i TOAST klasifikacijskom ocjenom te s vidljivim područjem infarkta na MRI sekvencama. U ovom istraživanju korišteni su rezultati NIHSS za procjenu ozbiljnosti neuroloških oštećenja u bolesnika s akutnim cerebralnim infarktom. Svi su pacijenti bili adekvatno obrađeni, od laboratorijske dijagnostike do podvrgavanja rutinskoj elektrokardiografiji, eho kardiografiji, doppler vaskularnoj ultrasonografiji vrata te transkranijском doppler UZV pregledu u roku od 72 sata od prijema. Nakon dijagnostičke obrade pacijenti su upućeni na daljnje liječenje prema terapijskim smjernicama za IMU. U naše istraživanje nije bila uključena kontrolna skupina pošto bi se ona sastojala od zdravih pojedinaca, a CoW zdravih pojedinaca istraživani su u brojnim istraživanjima diljem svijeta. Nas je zanimala isključivo vaskulatura pacijenata sa dokazanim IMU.

4.3. Metode

Prilikom obrade IMU-a te procjene intrakranijalnog CoW-a korištene su MRI i MRA metode. Suvremeni sekvencijski protokoli MRI-a, DWI i MRA, imaju visoku osjetljivost u otkrivanju ishemijske lezije moždanog parenhima te lokalizaciji okluzije i stenoze intrakranijskih arterija, računajući vrijeme trajanje pretrage u minutama. U ovom istraživanju koristili smo standardni protokol za detektiranje IMU-a na tri stroja jačine 1.5T te 3T (Tesla, mjerna jedinica) marke Siemens.

Klinička superiornost 3.0T nad 1.5T može se smatrati izvjesnom za snimanje živčanog sustava, iako rani dokazi pokazuju moguće prednosti 3.0T za kardiološke i MSK primjene, buduća prospektivna komparativna istraživanja moraju dokazati hoće li se ta početna otkrića prevesti u kliničke prednosti 3T magnetske rezonancije nad 1.5T, čak i za zahtijevnije primjene. U dosadašnjim radovima nije pronađena superiornost jednog stroja nad drugim, odnosno uporaba različitih uređaja imala je mali ili nikakav učinak na dijagnostičku točnost. Artefakti su bili izraženiji pri oslikavanju sa strojem jačine 3 T, ali nisu imali puno utjecaja na dijagnozu. Upravo zbog tih podataka, koristili smo sva tri stroja jednako, neovisno o jačini magnetskog polja, a ovisno o dostupnosti i algoritmu hitnosti (98).

Svi pacijenti su podvrgnuti istom protokolu koji uključuje slijedeće sekvence: T1 mjerenu sliku, postkontrastnu T1 mjerenu sliku, T2 mjerenu sliku, sekvenciju inverzije oporavka s atenuacijom (eng. *Fluid Attenuation Inversion Recovery, FLAIR*), angio MRI radi boljeg detektiranja arterijskog stabla, difuzijski mjereno oslikavanje DWI te pojavni difuzijski koeficijent ADC. Posebno i dodatno koristilo se i perfuzijsko MR oslikavanje i to najčešće kod akutnog zbilvanja. Sve slikovne metode te klinički podaci koje smo rabili u ovom istraživanju su oni prikupljeni u periodu boravka doktorandice u Sveučilišnoj bolnici Nord, obrađeni su te supervizirani od strane specijalista neurologa te neuroradiologa radi potvrde prvobitne dijagnoze.

Naknadno je korišten i PACS sustav (eng. *Picture Archiving and Communication System*), RIS sustav (eng. *Radiology Information System*) te DICOM standard program (eng. *Digital Imaging and Communications in Medicine*). Obrada slikovnih prikaza i rekonstrukcija dobivenih sekvenci obavljena je posebnim softwareom (Syngo.via, Siemens Healthineers) a uključivala je detaljnu analizu te preciznu vizualizaciju arterijskog intrakranijalnog sustava. Pomoću ciljano određenih parametara koji su računali veličinu ishemijske lezije dobivenu pomoću softwarea dobili smo informaciju o lokaciji ishemijske lezije koju smo onda doveli u korelaciju sa analizom CoW-a. Koristeći se PACS-om, sustavom za pohranu i pristup slikovnom materijalu te RIS-om znatno smo unaprijedili kvalitetu samog istraživanja. Nalazi su ispisani u standardiziranom formatu formulara bolnice. Prilikom slikovne analize u obzir su uzeti svi klinički nalazi, relevantni raniji radiološki pregledi, a koristile su se velike baze podataka dostupnog medicinskog materijala u vidu internacionalne baze podataka za ishemijski moždani udar (eng. *The International Stroke Database*), odnosno automatiziranog programa za etiološku klasifikaciju ishemijskog moždanog udara te uzročni sustav klasifikacije za ishemijski moždani udar (CCS) radi što točnije i preciznije dijagnoze. Korišten je DICOM standard pohrane radioloških slika u propisanom formatu, a koji je temelj kvalitetne analize i obrade podataka svakog slikovnog prikaza. Izradom posebnih tablica za

objedinjavanje svih kriterija obuhvaćenih ovim istraživanjem tražili smo odgovor na pitanja koja su važna za ovaj rad. Podaci su integrirani i obrađeni za radiološkom radnom stanicom a svi MR podaci evaluirani pomoću nativnih snimki te MIP konfiguracija koje su nam dale detaljnu vizualizaciju vaskularnih struktura (81, 82, 83).

Sama pretraga izvršena je na standardizirani način prema smjernicama radiološkog društva Francuske te Europskog radiološkog društva. Pacijenti su pregledani u supinacijskom položaju, pripremljeni za pregled po pravilima struke te obavješteni o svim etapama pregleda. Dobiveni slikovni podaci nekooperativnih pacijenata koji nisu mogli ostati u zadanom položaju tijekom trajanja studije, a što je rezultiralo slikama neprikladnim za odgovarajuću interpretaciju, izuzeti su iz daljnjeg ispitivanja. Svi su ispitanici bili podvrgnuti MR rutinskom protokolu koji je obuhvaćao T1 snimke i T2 višeslojne anatomske snimke brzog polja za otkrivanje i isključivanje bilo kakvih abnormalnosti koje bi potencijalno mogle prouzročiti degradaciju slike prije daljnjeg istraživanja. Izvedeno je MRA oslikavanje, DWI, FLAIR te u nekim slučajevima PWI oslikavanje.

Optimizirano oslikavanje 3D – TOF - MRA metodom visoke razlučivosti izvedeno je prema sljedećim postavkama: veličina vokseli = 0,4 x 0,4 x 0,6 mm³ (Aera), 0,3 x 0,3 x 0,6 mm (Spectra), 0,3 x 0,3 x 0,7 mm³ (Prisma), TE/TR / kut preklopa = 3,4 - 7,1 ms / 21-23 ms / 18 ° -20 °, FOV = 180 - 220 mm, osnovna razlučivost = 256 - 384. Ukupno vrijeme oslikavanja bilo je 3 : 22 – 4 : 29, ovisno o MRI sustavu. Morfološko oslikavanje mozga obavljeno je pomoću standardnih dostupnih sekvenci dobavljača. DWI i FLAIR slike učinjene su za otkrivanje područja infarkta tkiva. Parametri FLAIR sekvenci za 3T aparat bili su sljedeći : vrijeme ponavljanja / vrijeme odjeka (TR / TE), 11 000 / 125 ms; vrijeme inverzije (IR), 2800 ms; vidno polje (FOV), 220 × 220 mm² ; veličina matrice, 512 × 512 ; 26 slojeva; debljina sloja, 4 mm s razmakom od 1 mm; vrijeme skeniranja, 4 minute. Parametri DWI sekvence bili su sljedeći: TR / TE, 3055 / 62 ms; FOV, 220 × 220 mm² ; veličina matrice, 512 × 512 ; 26 slojeva; debljina sloja od 4 mm s razmakom od 1 mm ; i vrijeme skeniranja od 2 minute. Analogno tim sekvencama učinjene su identične snimke na uređaju od 1,5T. Pregled skupova podataka MRA slike izveden je na službenim radnim stanicama pristupom isticanja pojedinačne arterije iz više kutova gledanja na zaslonu i naknadno obrađen algoritmom projekcije maksimalnog intenziteta (MIP) kako bi se pronašle krvne žile malog kalibra i varijacije u prednjim i stražnjim dijelovima CoW-a .Uobičajeni morfološki tipovi CoW-a u vezi te njihova podjela na prednju i stražnju cirkulaciju u našoj studiji prikazani su na slikama 6. i 7., modificiranim prema Chen i sur. Dokumentirana je prevalencija svake anatomske varijante. Krvne žile vizualizirane kao kontinuirani segmenti promjera najmanje 0,8 mm smatrale su se prisutnima, a odsutne su bile arterije

koje segmentalno nismo mogli ispratiti. Arterije promjera manjeg od 0,8 mm smatrale su se hipoplastičnima. CoW je klasificiran kao cjelovit, nepotpun ili djelomično potpun, ovisno o vidljivosti sastavnica svog prednjeg i stražnjeg dijela. Isti parametri su korišteni u mnogim studijama na ispitanicima bez potvrđene ishemije mozga. Komponente kruga podijeljene su u dvije kategorije: prednju i stražnju. Prednja je uključivala ICA, ACA -A1 i Acom, dok je stražnji dio uključivao PCA - P1 i Pcom. Kao nepotpune vrste CoW-a uzimali su se poligoni kod kojih su i prednji i stražnji dijelovi pokazivali nedostatak segmentalnog dijela krvne žile koja je bila ili prekinutog tijeka ili odsutna. Preostali krugovi s izoliranom cjelovitom prednjom ili stražnjom konfiguracijom klasificirani su kao djelomično cjeloviti. Varijacije u pogledu cjelovitosti podijelili smo u prednjem i u stražnjem dijelu kruga na temelju njihove simetrije, a koristeći sve moguće kombinacije počevši od njihove strane, tipičnog ili atipičnog izgleda pa sve do hipoplastičnosti krvnih žila, prebrojanih komponenata krvnih žila, načina grananja ili neuobičajenog tijeka. Svaku od anatomskih varijacija koja je odstupala od osnovne podjele po kojoj smo se vodili, zabilježili smo, evaluirali i slikovno pohranili. Svaku od varijacija doveli smo u korelaciju sa depriviranim ishemičnim teritorijem koristeći se DWI i FLAIR, odnosno DWI/SWI (ne)podudarnostima. Uz pristupnicu, dva certificirana neuroradiologa (35. i 23. godine iskustva) procijenila su DWI, T2 i FLAIR sekvence moždane ishemije na one akutnog i one subakutnog tipa. U svakog je pacijenta mjesto infarkta utvrđeno na dva načina: prema standardiziranom atlasu teritorija perfuzije dopunjenom MR angiografskim informacijama i ako je bilo potrebno prema T-ASL (eng. *Territorial arterial spin labelling*) perfuzijskoj karti, kao i T-ASL korelacijom lokacije infrakcionog područja sa perfuzijskim područjem karotidnih i bazilarne arterije. Obje radiološke procjene izvršene su nasumično, na zasebnim stanicama, a nepodudarnosti u mišljenju razriješene su na posebnim sastancima neuroradiološke jedinice uz pomoć 8 liječnika Odjela (85, 86). Mjesto cerebralnog infarkta kategorizirano je s obje metode na perfuzijskom teritoriju desne ICA, lijeve ICA, BA ili u pograničnom području između dva perfuzijska područja ACA, srednje MCA ili PCA i svih njihovih grana. Infarkti koji su utjecali na više od dva režnja ili koji su imali komponente i kortikalnog i subkortikalnog zahvaćanja bili su također obrađeni, a smatrali su se velikim infarktima. Kortikalna područja razvrstana su po režanjevima i definirali kako slijedi: prednji režanj, tjemeni režanj, sljepoočni režanj te zatiljni režanj s inzulom. Inzulite koji su se rasprostirali na dva susjedna režnja obradilo se tako da su grupirani susjedni režnjevi po nomenklaturi. Analizirana su i područja malog mozga te moždanog debla zahvaćena ishemijskim procesom. Subkortikalna područja su definirana na sljedeći način: žuljevito tijelo, talamičke regije, bazalni gangliji sa pripadajućom dubokom bijelom tvari. Očitavanje vaskularnog irigacijskog područja temeljeno je na predlošku anatomskih i

neuroradioloških udžbenika i aplikacija. Pretpostavljeno je da u normalnoj konfiguraciji CoW-a, ACA i MCA dobivaju opskrbu od njihovih ipsilateralnih ICA-a, a PCA je snabdjevena iz BA. Za subkortikalna područja pretpostavljalo se da je prugasto tijelo opskrbljen medijalnim i lateralnim lentikulostrijatnim arterijama koje potječu iz ACA, odnosno MCA. Pretpostavljalo se da se talamus opskrbljuje granama koji potječu iz PCA (86, 87). Teritorijalna klasifikacija cerebralnih infarkta upotpunjena sa MRA snimanjem dovedena je u korelaciju sa detektiranim varijacijama CoW-a u želji da se prikaže irigacijsko područje varijabilne krvne žile te njezin utjecaj na nastanak depriviranog područja prikazanog sa DWI i T2 FLAIR sekvencama (87).

4.4. Statistička obrada podataka

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom. U slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom, u slučaju 3 i više skupina testirani su analizom varijance (ANOVA s Bonferronijevom korekcijom), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom (Dunnova korekcija). Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Regresijskom analizom procijenio se utjecaj više čimbenika na vjerojatnost pojave jedne od varijanti Wilisovog kruga. Sve P vrijednosti su dvostrane, razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički paket MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) i SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

Ukupno 181 pacijent uključen u ovo istraživanje primljen je pod sumnjom na ishemijski moždani udar. 56, 3% ispitanika imalo je ljevostranu ishemijsku leziju mozga, 35, 3% je imalo ishemijsku leziju na desnoj strani, dok su se kod 8, 3% ispitanika ishemijske lezije demonstrirale obostrano. Većina ispitanika imala je ishemijsku leziju koja je utjecala na područje opskrbe srednje cerebralne arterije (51, 9%).

U istraživanje su bili uključeni samo oni pacijenti s naknadno otkrivenim varijacijama CoW-a, što je omogućilo pokazati koje su varijacije u vaskularnom cerebralnom prstenu bile najzastupljenije kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom. U istraživanju 37, 0% ispitanika imalo je izolirane varijacije u stražnjem dijelu CoW-a, 4, 4% njih imalo je izolirane varijacije u prednjem dijelu CoW-a, dok je učestalost kombiniranih varijacija koje su zahvatile i prednji i stražnji krug bila 58, 6%.

U kombiniranoj analizi, donekle tipičan izgled varijacija CoW-a viđen je u samo 6 ispitanika (3, 3%) među sudionicima s ishemijskim moždanim udarom, što se značajno razlikuje u usporedbi s nalazima u drugim studijama.

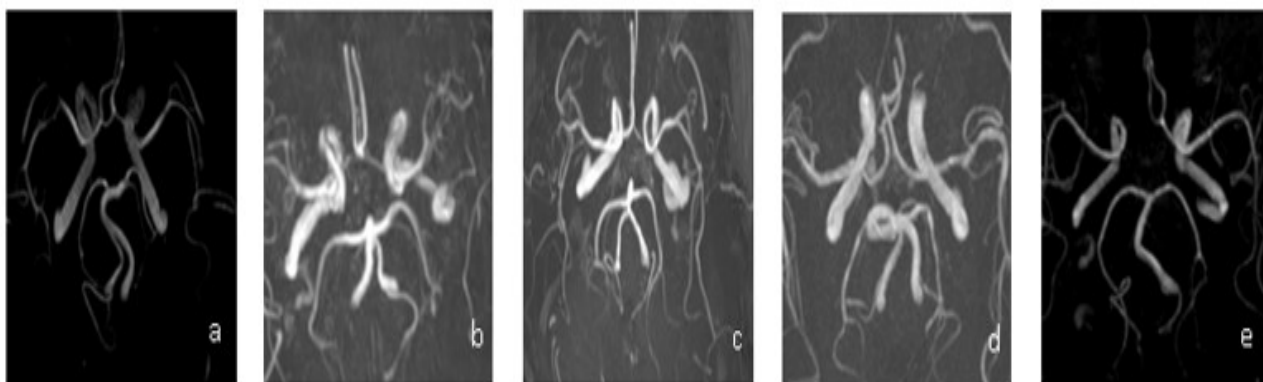
Kod 52 ispitanika (28, 7%) utvrđena je nepotpunost anteriornog i posteriornog dijela CoW-a. Preostala 123 ispitanika (68, 0%) imala su djelomično nepotpunu konfiguraciju CoW-a koja se očitovala ili nepotpunošću u prednjem ili stražnjem dijelu.

Simetrija kruga također je podijeljena na prednju i stražnju komponentu, gdje se promatrala kao gruba ravnoteža ACA A1 segmenata sprijeda i PCA P1 / Pcom segmenata straga. Simetrija se održala u obje komponente kod 26, 5% ispitanika. Simetrični stražnji krug bio je prisutan među 20, 4% ispitanika, dok je asimetrija bila prisutna u 17, 7% krugova. Simetrični prednji krug u kombinaciji s asimetričnim stražnjim krugom primijećen je u 12, 7% ispitanika. Asimetrija u prednjem i stražnjem dijelu kruga uočena je kod 9, 9% ispitanika, što je približno postotku uočenom za krugove koji su imali asimetriju u prednjem dijelu u kombinaciji sa simetrijom u stražnjem dijelu CoW-a (8, 8% ispitanika).

Pronađene su različite vrste varijacija s obzirom na njihov tipičan izgled: 42, 5% krugova imalo je tipične varijacije koje su se kombinirano pojavljivale u prednjim i stražnjim dijelovima CoW-a ; 35, 9% imalo je izoliranu tipičnu stražnju varijaciju, dok je izolirana tipična anteriorna varijacija pronađena u 3, 3% ispitanika. Tipični obrazac opisan je kao onaj koji korelira s uzorcima uključenima u poznate klasifikacije.

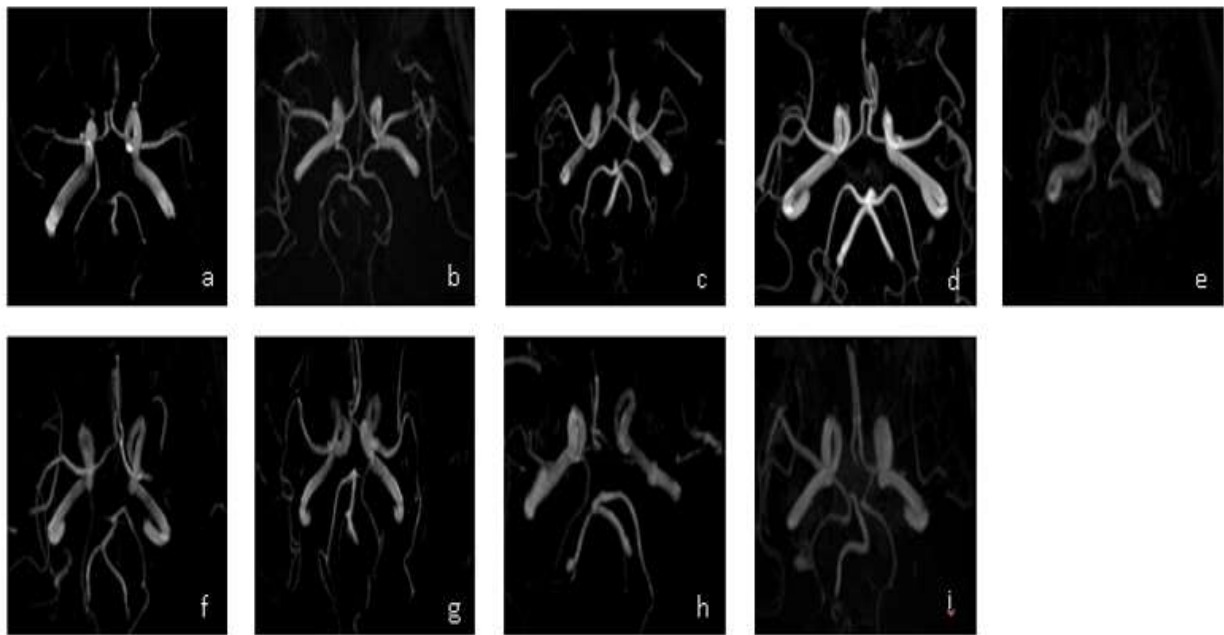
U prednjem dijelu kruga pronašlo se 43, 7% varijacija smještenih centralno i u vezi s Acom. Varijacije s desne strane bile su prisutne u 13, 8% ispitanika, a varijacije s lijeve strane kod 5, 0% ispitanika. U ovom istraživanju varijacije kategorizirane pod tipičnim višestrukim Acom (tipovi B i C) nije pronađena u njihovom tipičnom obliku.

Acom je bila odsutna ili hipoplastična kod 24, 3% (varijanta tipa G), dok je hipoplazija ili aplazija A1 segmenta ACA bila prisutna kod 17, 7% ispitanika (varijanta tipa H). Sastav prednjih žila u CoW-u koji se smatra fuzijom ACA-a koja se događa na kratkoj udaljenosti pronađeno je kod 12, 2% ispitanika (tip varijacije D). Varijacija po tipovima iz literature (varijanta tip A) viđena je u 37, 6% ispitanika (Slika 15.).



Slika 15. Prikazi Willisova kruga angiografskom metodom magnetske rezonancije koji pokazuju frekventne anatomske varijacije prednjeg dijela vaskularnog prstena

Objašnjenje slike: a. Jedna prednja komunikacijska arterija (eng. *Anterior communicating artery, Acom*); b. Fuzija dvaju prednjih moždanih arterija (eng. *Anterior cerebral artery, ACA*) na kratkoj udaljenosti; c. ACA proksimalno tvori zajedničko deblo koje se distalno razdvaja na dva postkomunikacijska segmenta; d. Hipoplazija ili aplazija Acom; e. Jedan predkomunikacijski segment ACA je hipoplastičan ili odsutan, drugi predkomunikacijski segment skrbi o oba postkomunikacijska segmenta ACA.



Slika 16. Prikazi Willisova kruga angiografskom metodom magnetske rezonancije koji pokazuju frekventne anatomske varijacije stražnjeg dijela vaskularnog prstena

Objašnjenje slike: a. Stražnja moždana arterija (eng. *Posterior cerebral artery, PCA*) potječe pretežno iz unutarnje karotidne arterije (eng. *Internal carotid artery, ICA*) - jednostrani fetalni tip PCA; posteriorna komunikantna grana (eng. *Posterior communicating artery, Pcom*) s druge strane je patentna; b. Bilateralna fetalna PCA s oba predkomunicirajuća patentna segmenta PCA; c. Prisutna jednostrana Pcom; d. Hipoplazija ili odsutnost obje Pcom - izolacija prednjeg i stražnjeg dijela kruga; e. Unilateralni fetalni tip PCA i hipoplazija ili odsutnost pretkomunikacijskog segmenta PCA; f. Unilateralna fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost kontralateralne Pcom; g. Unilateralna fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost oba pretkomunikacijska segmenta PCA i Pcom; h. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću oba predkomunicirajuća segmenta PCA; i. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću pretkomunikacijskog segmenta bilo koje PCA.

Veći postotak nepotpunih kolaterala uočen je u stražnjem dijelu kruga u usporedbi s varijacijama prisutnima u prednjem dijelu. Varijacije stražnje cirkulacije uglavnom su bile zastupljene kao bilateralne sa stopom od 70, 2%. Jednostrana stopa otkrivanja varijacija Pcom iznosila je 26, 0%, pri čemu je 13, 3% bilo na lijevoj, a 12, 7% na desnoj strani. Najčešći tip stražnjih varijacija opisuje se kao odsutnost obje Pcom-e, što dovodi do izolacije prednjeg i stražnjeg dijela kruga (varijanta tip E), a viđeno je u 55, 3% ispitanika. (Slika 16.)

Tablica 1. Prikaz prevalencije različitih vrsta varijacija u prednjem dijelu Willisova kruga te korelacija sa njihovim egzaktnim mjestom kod pacijenata s ishemičnom lezijom mozga

		TIP VARIJACIJE U ANTERIORNOM DIJELU WILLISOVA KRUGA (Broj pacijenata / Postotak)																			
		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	Total									
LOKACIJA	nepostojeća	68	37.57%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	68	37.6%						
	lijeva varijacija	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%	8	4.4%	0	0.0%	9	5.0%				
	desna varijacija	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	1.1%	22	12.2%	1	0.6%	0	0.0%	25	13.8%		
	centralna varijacija	0	0.0%	0	0.0%	22	12.2%	14	7.7%	0	0.0%	41	22.7%	2	1.1%	0	0.0%	79	43.6%		
Total		68	37.6%	0	0.0%	22	12.2%	14	7.7%	0	0.0%	44	24.3%	32	17.7%	1	0.6%	0	0.0%	181	100.0%

Objašnjenje tablice: Od ukupnog broja varijacija (total) možemo vidjeti koji tip se pojavljivao lijevo, odnosno desno, a koji zahvaćao centralno područje ili područje prednje komunikacijske arterije. Ako je varijacija ne postojeća, znači da se izražava u posteriornom dijelu kruga. Tipovi varijacija podijeljeni su od a. – j.; a. Jedna prednja komunikacijska arterija (Acom). ICA se razdvaja na pretkomunikacijski segment prednje cerebralne arterije (ACA) i srednju cerebralnu arteriju (MCA); b. Dvije ili više Acom; c. Medijalna arterija žuljevitog tijela proizlazi iz Acom; d. Fuzija dviju ACA na kratkoj udaljenosti; e. ACA proksimalno tvori zajedničko deblo koje se distalno razdvaja na dva postkomunikacijska segmenta; f. MCA potječe iz ICA sa dvije grane; g. Hipoplazija ili aplazija Acom; h. Jedan predkomunikacijski segment ACA je hipoplastičan ili odsutan, drugi predkomunikacijski segment skrbi o oba postkomunikacijska segmenta ACA; i. Hipoplazija ili odsutnost ICA s jedne strane s posljedičnom opskrnom MCA i ACA kontralateralnom ICA; j. Hipoplazija ili odsutnost Acom. MCA potječe iz ICA sa dvije grane. Tablica je grafički prikazana i objašnjena na slici 22, stranica 62.

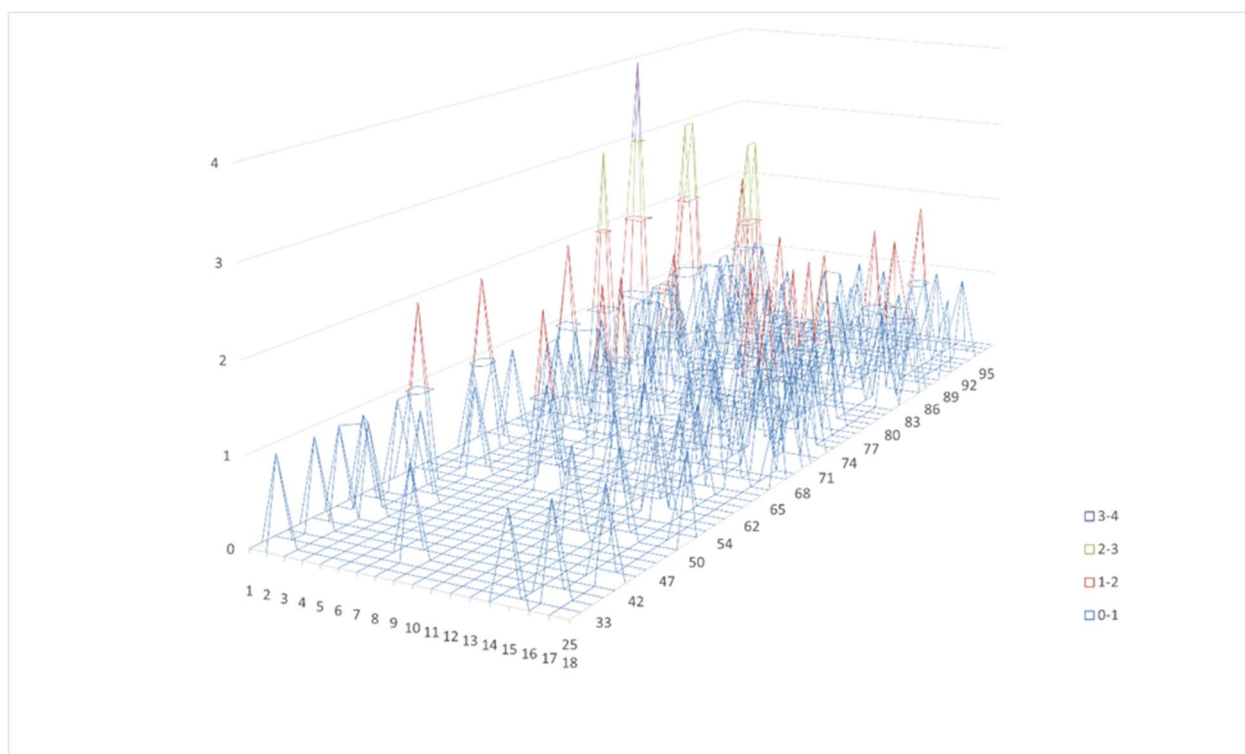
Tablica 2. Prikaz prevalencije različitih vrsta varijacija u stražnjem dijelu Willisova kruga te korelacija sa njihovim egzaktnim mjestom kod pacijenata s ishemičnom lezijom mozga

		TIP VARIJACIJE U POSTERIORNOM DIJELU WILLISOVA KRUGA (Broj pacijenata / Postotak)																					
		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	Total											
LOKACIJA	nepostojeća	7	3.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	7	3.9%						
	lijeva varijacija	0	0.0%	0	0.0%	6	3.3%	0	0.0%	0	0.0%	12	6.6%	4	2.2%	0	0.0%	24	13.3%				
	desna varijacija	0	0.0%	0	0.0%	3	1.7%	0	0.0%	1	0.6%	18	9.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%	23	12.7%		
	bilateralna varijacija	0	0.0%	3	1.7%	4	2.2%	2	1.1%	100	55.2%	1	0.6%	9	5.0%	4	2.2%	3	1.7%	1	0.6%	127	70.2%
Total		7	3.9%	3	1.7%	4	2.2%	11	6.1%	100	55.2%	2	1.1%	39	21.5%	8	4.4%	3	1.7%	4	2.2%	181	100.0%

Objašnjenje tablice: Od ukupnog broja varijacija (total) možemo vidjeti koji tip se pojavljivao lijevo, odnosno desno, a koji se ispoljavao po bilateralnom obrascu (obje Pcom). Tipovi varijacija podijeljeni su od a.- j.; a. Prisutne su bilateralne stražnje komunikacijske arterije (Pcom); b. Stražnja moždana arterija (PCA) potječe pretežno iz unutarnje karotidne arterije (ICA). Ova je varijanta poznata kao jednostrani fetalni tip PCA; Pcom s druge strane je patentnog obrasca; c. Bilateralne fetalne PCA s oba predkomunicirajuća patentna segmenta PCA; d. Jednostrana Pcom; e. Hipoplazija ili odsutnost obje Pcom i izolacija prednjeg i stražnjeg Willisova kruga; f. Jednostrana fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost pretkomunikacijskog segmenta PCA; g. Unilateralni fetalni tip PCA i hipoplazija ili odsutnost kontralateralne Pcom; h. Unilateralna fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost oba pretkomunikacijska segmenta PCA i Pcom; i. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću oba predkomunicirajuća segmenta PCA; j. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću pretkomunikacijskog segmenta PCA jedne strane. Tablica je grafički prikazana i objašnjena na slici 23, stranica 64.

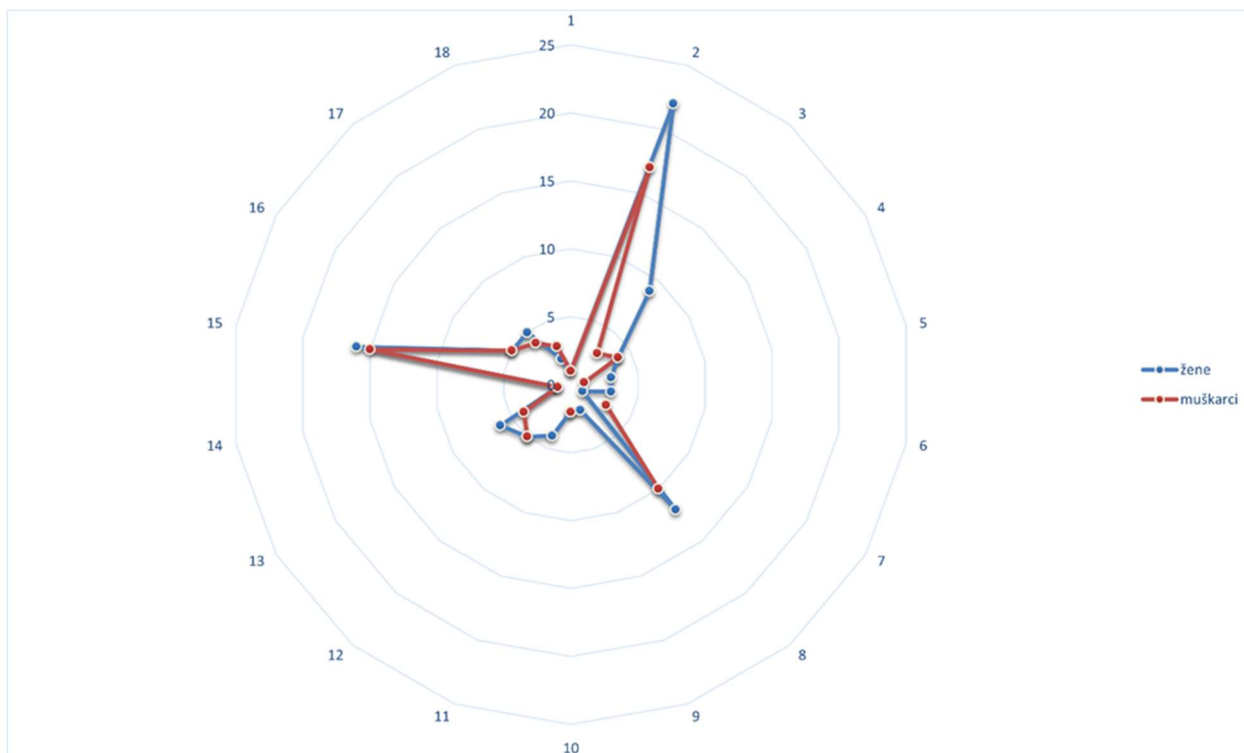
Jednostrana fetalna PCA pronađen je u 34, 8% slučajeva, a bilateralna fetalni PCA pronađen je u 9,9% ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika među različitim dobnim skupinama i spolovima. Tablice 1. i 2. pokazuju prevalenciju različitih vrsta varijacija u prednjim i stražnjim dijelovima CoW-a te korelaciju sa njihovim egzaktnim mjestom kod pacijenata s ishemičnom lezijom mozga.

Ishemijski moždani udar podjednako je bio zastupljen kod oba spola, a vršna vrijednost pojavnosti akutne cerebralne ishemije pokazuje se u pacijenata iznad 50.-te godine života (Slika 17. i slika. 18. spol i dob), a što odgovara ranijim studijama.



Slika 17. Broj pacijenata određene dobi oboljelih od moždanog udara u odnosu na cerebralnu topografiju

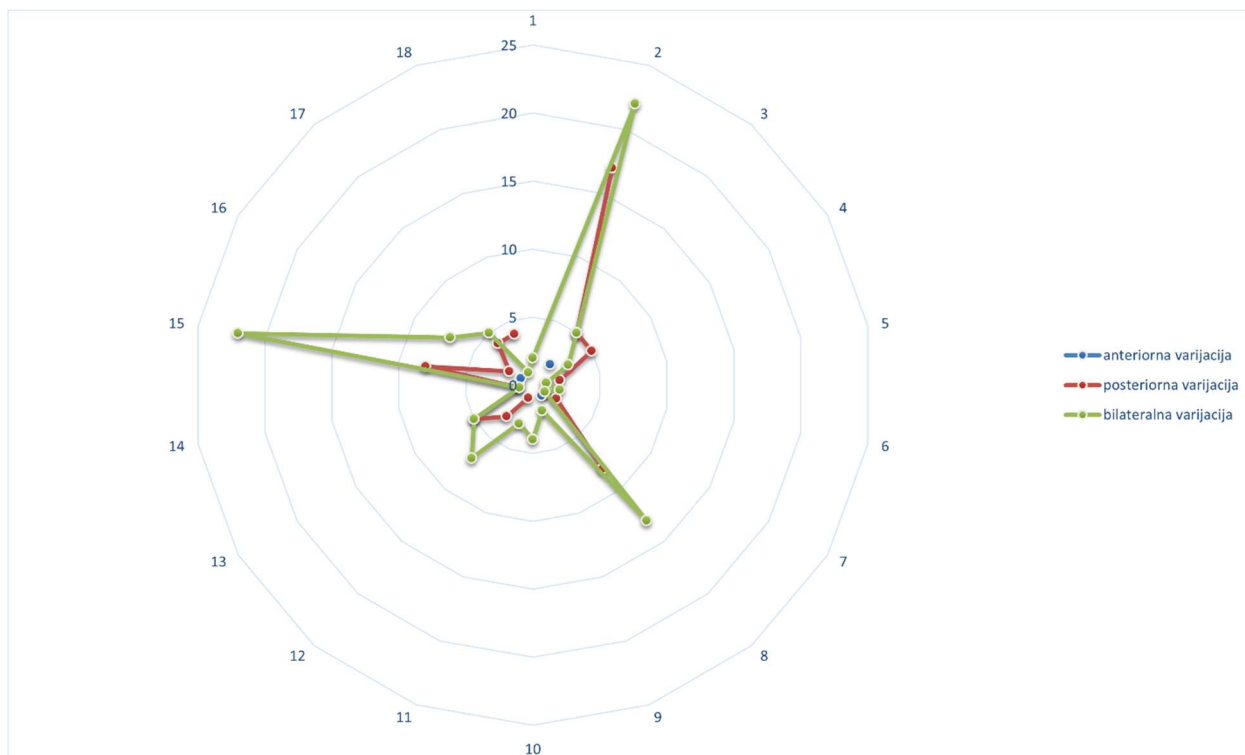
Objašnjenje grafa: Graf prikazuje korelaciju dobi pacijenata (25 do 95 godina) sa povećanjem broja slučajeva (0 do 4) podijeljenih na topografska područja (1 -18). Brojevi od 1 do 18 prikazuju topografiju: 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih režnjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena. Vidimo da se porastom broja godina iznad 50. (166 od 181 pacijenta) incidencija IMU povećava. Lokacije na kojima se najčešće javlja su parijetalni režanj (39 pacijenata), bazalni gangliji (31) te temporo-parijetalni režanj (22 pacijenta).



Slika 18. Spol pacijenata u odnosu na cerebralnu topografiju

Objašnjenje grafa: Graf prikazuje broj slučajeva (skala je u koracima od 5 do 25 slučajeva) u određenom topografskom području (1 -18) pri tome diferencirajući pacijente prema spolu. Od 181 pacijenata obrađenog pod dijagnozom IMU-a, 103 su bile žene. Ovaj graf nam pokazuje da IMU najčešće ispoljavao na slijedećim lokacijama: temporalno (29 žena i 17 muškaraca), u bazalnim ganglijima (16 žena i 15 muškaraca) te temporo-parijetalno (12 žena i 10 muškaraca). Brojevi od 1 do 18 prikazuju topografiju: 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih režnjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena.

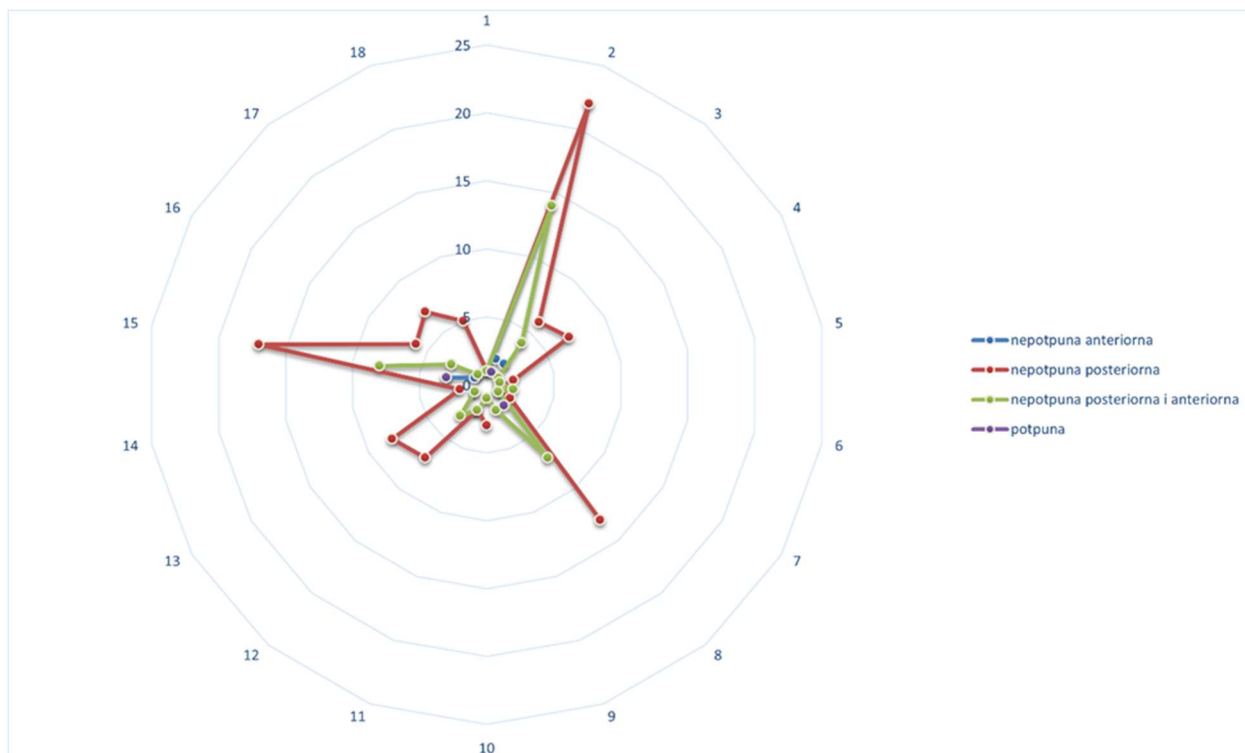
Najviše IMU-a smješteno je u opskrbnom području superficijalne MCA (94. od 181. ispitanika) i to najviše u parijetalnom i temporo-parijetalnom režnju. Anatomske varijacije najviše su bile izražene kod ishemijskih incidenata koji su se očitovali na parijetalnom režnju, a bile su karakterizirane kao kombinirane varijacije, odnosno one koje zahvaćaju i prednji i stražnji dio cerebralnog prstena istovremeno (Slika 19.) .



Slika 19. Lokalna razdioba anatomskih varijacija Willisova kruga u odnosu na cerebralnu topografiju

Objašnjenje grafa: Graf prikazuje lokalnu razdiobu anatomskih varijacija CoW-a (anteriorna, posteriorna ili kombinirana) u odnosu na broj slučajeva (skala je u koracima od 5 do 25 slučajeva) u određenom topografskom području (1.- 18.): 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih reznjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena. 106 pacijenata je imalo kombinirane varijacije anteriornog i posteriornog segmenta, 67 samo posteriornog, a 8 samo anteriornog. Kombinirane su najčešće videne kod IMU-a lociranih u parijetalnom reznju.

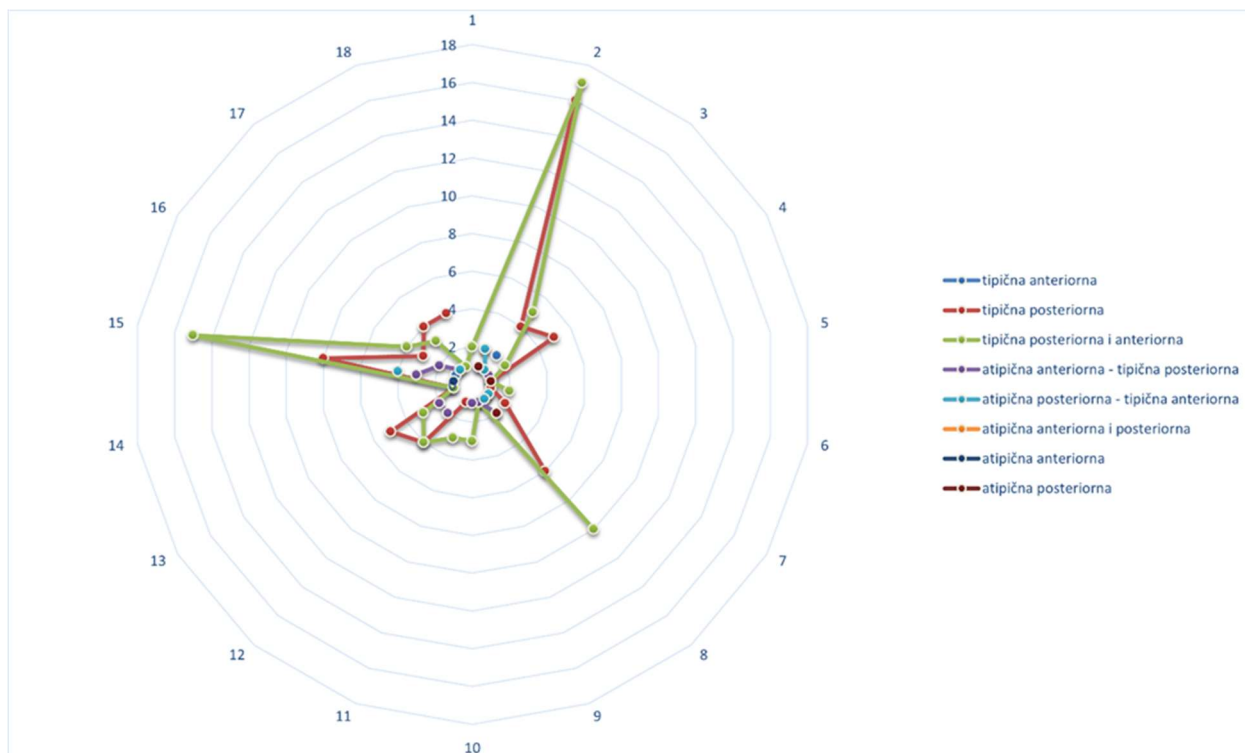
Nekompletni posteriorni CoW pronađen je kod 111 od 181 ispitanika, a čak kod 22 ispitanika od 111 takva varijacija bila je vezana za opskrbno područje MCA. Inkompletni anteriorni i posteriorni krug zajedno, našli smo kod 52 od 181 ispitanika, a njih 14 od 52 imala su ishemijsku leziju u opskrbnom području MCA (Slika 20.).



Slika 20. Odnos kompletnosti Willisova kruga u njegovom prednjem i stražnjem segmentu u odnosu na cerebralnu topografiju

Objašnjenje grafa: Graf prikazuje odnos kompletnosti CoW-a u njegovom anteriornom i posteriornim segmentu (anteriorni inkompletni, posteriorni inkompletni, inkompletni anteriorni i posteriorni te kompletni) i broja slučajeva (skala je u koracima od 5 do 25 slučajeva) u određenom topografskom području (1.- 18.). 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih režnjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena. Najviše pacijenata sa IMU imalo je inkompletni posteriorni segment CoW-a (111 od 181), a od tog broja 19,8% varijacija prikazano je kod IMU-a smještenog parijetalno.

Najizraženije su bile tipične anteriorne i posteriorne kombinacije CoW-a (77 od 181), zatim same tipične posteriorne (65 od 181) te se na njih odnosilo 78,5% prisutnih varijacija. Sve one su bile viđene kod pacijenata sa ishemijskom lezijom smještenom ili parijetalno ili u predjelu bazalnih ganglija (Slika 21.).

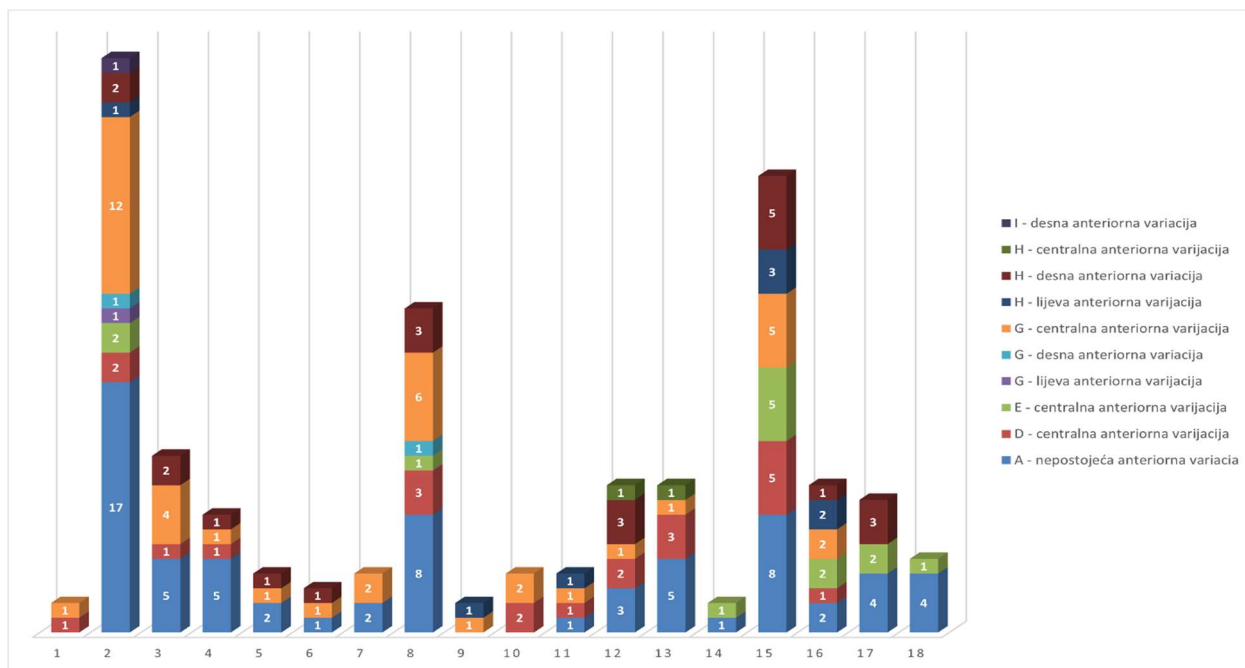


Slika 21. Odnos tipičnosti Willisova kruga u njegovom prednjem i stražnjem segmentu u odnosu na cerebrolnu topografiju

Objašnjenje grafa: Graf prikazuje odnos tipičnosti CoW-a u njegovom anteriornom i posteriornim segmentu (legenda) kao i broj slučajeva (skala je u koracima od 5 do 25 slučajeva) u određenom topografskom području (1.- 18.): 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih reznjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena. Najviše pacijenata sa IMU ispoljavalo je tipičnu anteriornu i posteriornu varijaciju (65 od 181) koje su viđene kod ishemija parijetalnog reznja (24,6%) te ishemija bazalnih ganglija (12,31%). Druga po redu je tipična posteriorna varijacija (77 od 181) sa najvišom učestalošću u parijetalnom reznju (22,1%) i bazalnim ganglijima (19,5%).

Moždani udari kategorizirani pod parcijalnu anteriornu cirkulaciju iznosili su 45, 3% svih obrađenih moždanih udara, dok su posteriorni moždani udari činili 20,4% obrađenih ishemijskih incidenata. Lakunarni moždani udar bio je dijagnosticiran kod 19, 9% ispitanika, a na moždane udare totalne anteriorne cirkulacije odnosilo se njih 12, 7. Kod 1, 7% moždanih udara nije bilo moguće sa sigurnošću odrediti kamo propadaju. 35, 4% ishemijskih lezija smješteno je desnostrano, 56, 4% lijevostrano, dok sam obostranu prisutnost ishemije vizualizirala kod 8, 3% ispitanika.

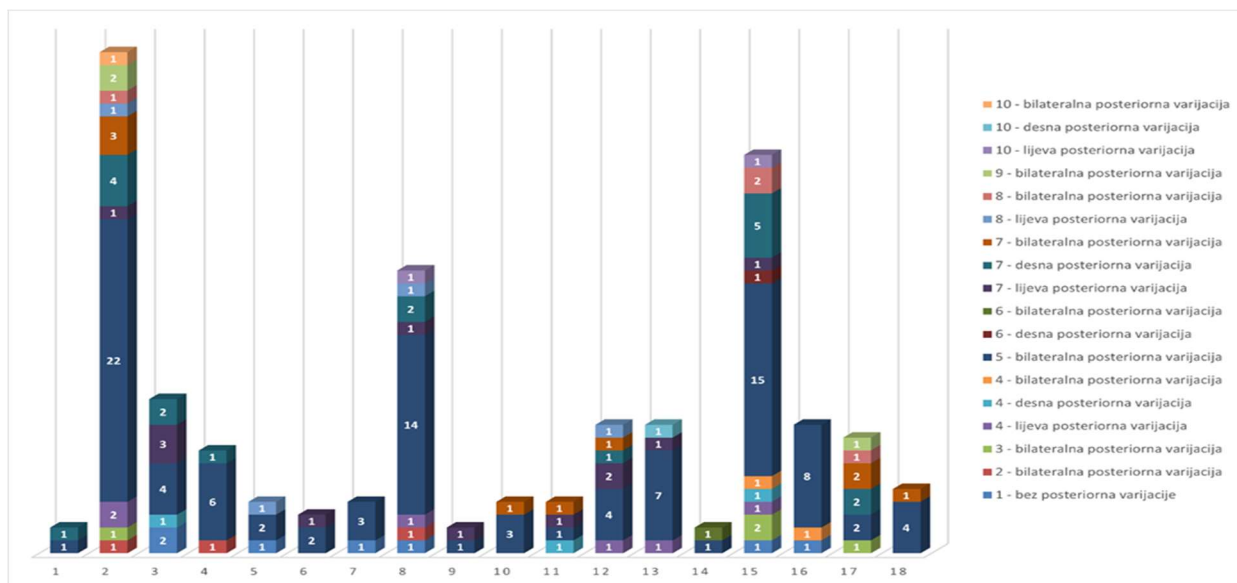
Kod anteriornih anatomskih varijacija najzastupljenije su bile one centralnog tipa (79 od 181), a one smještene lijevo (9 od 181) i desno (25 od 181) su se odnosile na varijacije A1 segmenta ACA, a najčešće su bile vizualizirane kod moždanih udara u području MCA i PCA. Najzastupljenija od poznatih varijacija bila je jedinstvena Acom koja nastaje kao izravni nastavak MCA. Infarkti vezani za tu varijaciju bili su smješteni ponajviše na području MCA (37 ispitanika) te na području PCA (12 ispitanika). Fuzija dviju ACA-a nakon kratkog toka vizualizirana je kod 22 ispitanika sa lezijom u opskrbnom području MCA (8 ispitanika) te PCA (6 ispitanika). Formacija zajedničkog trunkusa ACA-a koje nakon kraćeg ili dužeg segmenta od njega divergiraju pronađena je kod 14 ispitanika sa ishemijskim moždanim udarom u opskrbnom području MCA (4 ispitanika) te dubokih grana MCA (3 ispitanika). Varijacija hipoplazije ili odsutnosti Acom dijagnosticirana je kod 44 ispitanika sa ishemijskim moždanim udarom koji je u najvećem dijelu bio smješten na opskrbnom području MCA (32 ispitanika). Kod 32 ispitanika pronađena je varijacija hipoplazije ili odsutnosti jednog od A1 ACA segmenta. Ta varijacija u kojoj je kontralateralna A1 komponenta dominantna viđena je kod ishemijskih moždanih udara smještenih prvenstveno u opskrbnom području MCA (12 pacijenata) te njezinih dubokih grana (6 pacijenata). Pojavnost preostalih anatomskih varijacija bila je statistički zanemariva, a rasap varijacija prema ishemijskom području statistički ne interesantan. Anomalije koje se odnose na varijacije anteriorne cirkulacije možemo vidjeti točno koja anatomska varijacija je bila vezana za koje topografsko mjesto nastanka ishemijskog moždanog udara. Spomenute anteriorne varijacije u mom uzorku kao i njihova pojavnost uz ishemijski moždani incident slikovno su prikazane (Slika 22.).



Slika 22. Odnos cerebralne topografije prema broju pacijenata svrstanih po lokaciji anatomske varijacije i vrsti anatomske varijacije anteriornog dijela Willisova kruga.

Objašnjenje grafa: Graf prikazuje odnos topografije (1-18) prema broju pacijenata svrstanih po lokaciji anatomske varijacije (anteriorna, posteriorna ili kombinirana) i vrsti anatomske varijacije anteriornog dijela CoW-a. Topografija: 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih režnjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena. Frekventne anatomske varijacije anteriornog dijela CoW-a: a. Jedna prednja komunikacijska arterija (Acom). ICA se razdvaja na pretkomunikacijski segment prednje cerebralne arterije (ACA) i srednju cerebralnu arteriju (MCA); d. Fuzija dviju ACA na kratkoj udaljenosti; e. ACA proksimalno tvori zajedničko deblo koje se distalno razdvaja na dva postkomunikacijska segmenta; g. Hipoplazija ili aplazija Acom; h. Jedan predkomunikacijski segment ACA je hipoplastičan ili odsutan, drugi predkomunikacijski segment skrbi o oba postkomunikacijska segmenta ACA; i. Hipoplazija ili odsutnost ICA s jedne strane s posljedičnom opskrbom MCA i ACA kontralateralnom ICA; j. Hipoplazija ili odsutnost Acom. MCA potječe iz ICA sa dvije grane.

Kod posteriornih anatomskih varijacija koje su nešto frekventnije od onih anteriorne cirkulacije primijetili smo da se njih 24 nalazi na lijevoj strani posteriornog CoW-a, 23 se nalazi desnostrano, a čak 127 pokazuje bilateralnu distribuciju varijacija. Od 24 ljevostrane varijacije, 13 ih je vizualizirano kod pacijenata sa ishemijom opskrbnog područja MCA. Od 23 desnostrane lezije, 8 ih je primijećeno kod pacijenata sa lezijom MCA, a 6 kod pacijenata sa lezijom PCA. Kod bilateralnih posteriornih varijacija, njih 68 nađeno je kod ishemijskog uzorka smještenog u opskrbnom području MCA, a 19 kod ishemije prisutne u opskrbnom području PCA. Većina posteriornih anatomskih varijacija odnosila se na hipoplaziju ili agenezu obje Pcom. Takva varijacija odvaja prednju od stražnje moždane cirkulacije. U mom uzorku pronašla sam 100 takvih varijacija (bilo izolirano, bilo udruženo sa varijacijama anteriorne cirkulacije). Tu vrstu varijacija vizualizirala sam kod pacijenata sa ishemijskom lezijom u opskrbnom području MCA (52 pacijenta) te PCA (17 pacijenata). Unilateralni fetalni tip PCA udružen sa hipoplazijom ili agenezom kontralateralne Pcomm pronašla sam kod 39 pacijenata sa ishemijskom lezijom na području MCA (19 pacijenata) i PCA (6 pacijenata). Preostale varijacije bile su u statistički manjem broju prisutne u cijelom uzorku, a njihovu distribuciju može se ispratiti po pojedinačnoj varijaciji (Slika 23.). Najčešće varijacije posteriornog kruga slikovno sam prikazala, kao i njihovu pojavnost uz ishemijski incident.



Slika 23. Odnos cerebralne topografije prema broju pacijenata svrstanih po lokaciji anatomske varijacije i vrsti anatomske varijacije posteriornog dijela Willisova kruga.

Objašnjenje grafa: Graf prikazuje odnos topografije (1-18) prema broju pacijenata svrstanih po lokaciji anatomske varijacije (anteriorna, posteriorna ili kombinirana) i vrsti anatomske varijacije posteriornog dijela CoW-a. Topografija: 1. Frontalni režanj, 2. Parijetalni režanj, 3. Temporalni režanj, 4. Okcipitalni režanj, 5. Fronto-parijetalni, 6. Fronto-temporalni, 7. Fronto-tempo-parijetalni, 8. Temporo-parijetalni, 9. Temporo-okcipitalni, 10. Temporo-parijeto-okcipitalni, 11. Parijeto-okcipitalni, 12. Zahvaćenost svih reznjeva, 13. Regije talamusa, 14. Bijela tvar, 15. Bazalni gangliji, 16. Moždano deblo, 17. Cerebelum, 18. Lokacija nije utvrđena. Frekventne anatomske varijacije posteriornog dijela CoW-a: a. Prisutne su bilateralne stražnje komunikacijske arterije (Pcom); b. Stražnja moždana arterija (PCA) potječe pretežno iz unutarnje karotidne arterije (ICA). Ova je varijanta poznata kao jednostrani fetalni tip PCA; Pcom s druge strane je patentnog obrasca; c. Bilateralne fetalne PCA s oba predkomunicirajuća patentna segmenta PCA; d. Jednostrana Pcom; e. Hipoplazija ili odsutnost obje Pcom i izolacija prednjeg i stražnjeg Willisova kruga; f. Jednostrana fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost pretkomunikacijskog segmenta PCA; g. Unilateralni fetalni tip PCA i hipoplazija ili odsutnost kontralateralne Pcom; h. Unilateralna fetalna PCA i hipoplazija ili odsutnost oba pretkomunikacijska segmenta PCA i Pcom; i. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću oba predkomunicirajuća segmenta PCA; j. Bilateralna fetalna PCA s hipoplazijom ili odsutnošću pretkomunikacijskog segmenta PCA jedne strane.

6. RASPRAVA

Kod moždanog udara vrlo je važno u ranim stadijima nastanka simptoma reagirati brzo i ispravno te upotrijebiti odgovarajuće dijagnostičke metode za zbrinjavanje pacijenta na adekvatan način. Na temelju simptomatologije i poznavanja kliničke slike bitno je prepoznati rane znakove IMU-a za koji postoje različite smjernice u zbrinjavanju oboljelih te skale i algoritmi za procjenu tog vaskularnog incidenta. Dobro poznavanje anatomskih odnosa, sastavnih dijelova centralnog živčanog sustava te intrakranijskih krvnih žila vodi ka boljem kliničkom razumijevanju simptomatologije i postavljanju algoritama u njegovom zbrinjavanju. Svaka intrakranijalna krvna žila ima svoje opskrbeno područje stoga će deprivirani vaskularni teritorij dati egzaktnu simptomatologiju te ćemo moći na temelju kliničke slike doći do zaključka o kojoj se regiji CNS-a radi, a u ovisnosti o njegovoj ulozi. Veliku ulogu u opskrbi moždanog tkiva ima polignalna struktura CoW koji se nomenklaturno i prostorno dijeli na prednju i stražnju cirkulaciju, no isto tako na svoju funkcionalnu i anatomsku komponentu. CoW predstavlja važan kolateralni sustav za koji se popularno smatra da sudjeluje u regulaciji perfuzije i to mehanizmom preusmjeravanja cirkulacije u nedovoljno opskrbjeno područje u trenutku nastanka IMU-a. Vjeruje se da kolateralni potencijal CoW-a ovisi o postojanju anatomskih varijacija i veličini krvnih žila od kojih je komponiran, a čije vrijednosti variraju u općoj populaciji. Metode proučavanja CoW-a pokazale su se iznimno bitnima kada govorimo o anatomskim varijacijama. Analiza varijacija daje nam uvid u varijabilnu morfologiju CoW-a, kao i hemodinamičke informacije koje nam pomažu u razumijevanju cirkulacijskog protoka. Iz svega navedenog lako se može zaključiti kako postojanjem anatomskih varijacija dolazi do odstupanja od klasične redistribucije krvotoka pomoću tog važnog kompenzatornog mehanizma. Posljedično ekspanziji i dostupnosti dijagnostičkih metoda poput CT-a i MRI-a te postojanju angiografskih metoda, došlo je do pojave sve većeg broja detekcija anatomskih varijacija Willisovog kruga koje nose sa sobom važne kliničke spoznaje bitne u dijagnostici i načinu zbrinjavanja IMU-a endovaskularnim intervencijskim pristupom. Iako zbog razvoja novih detekcijskih modaliteta raste detekcija samih anatomskih varijacija, raste i potreba za njihovom klasifikacijom i to onom koja bi bila klinički razumljiva i jednostavna za uporabu, a koja je nažalost još uvijek nedostatna. Klasifikaciju normalnih varijacija CoW-a morfološki možemo podijeliti u četiri skupine: varijacije u postanku krvnih žila, varijacije njihova broja, razlike u morfologiji te razlike u njihovoj redistribuciji. Tijekom godina utvrđeno je da takva klasifikacija nije uvijek adekvatna pošto postoje anatomske varijacije koje ne možemo svrstati niti u jednu kategoriju, a važne su u diferencijaciji normalnih od patoloških varijacija, detektiranju hemodinamičkih procesa kod kolateralne funkcije, otkrivanju izvora okluzije kod IMU-

a, kriptogenih moždanih udara te njihove povezanosti sa postojanjem aneurizmatičkih tvorevina, vaskularnih anomalija, kongenitalnih anomalija te kod preoperativnog planiranja u endovaskularnoj kirurgiji i intervencijskim procedurama. Zbog gore navedenog nameće se pitanje o postojanju povezanosti lokacije IMU-a te pripadajuće anomalije ili varijacije jedne ili više krvnih žila - sastavnica CoW-a. Posljedice koje sa sobom nosi prekid cirkulacije u nekoj od intrakranijalnih krvnih žila u izravnoj je povezanosti sa hemodinamskim značajkama CoW-a. Otkrivanjem i lociranjem anatomske varijacije i njezina opskrbnog područja ili utjecaja na distalne intrakranijalne krvne žile uvelike bi unaprijedilo način zbrinjavanja ishemijskog područja endovaskularnim pristupom te dovelo do smanjenja komplikacija kod neurointervencijskih endovaskularnih postupaka. Mnogobrojne studije potvrdile su postojanje povezanosti između anatomske varijacije CoW-a i određenih bolesti cerebrovaskularnog sustava: od postojanja aneurizmatičkih formacija, rizika za intracerebralno krvarenje pa sve do pojave IMU-a kod osoba sa varijabilnim anatomskim cerebralnim prstenom. Poznavanje komponenta CNS-a te povezivanjem lokacije moždanog udara sa anatomskim varijacijama CoW-a je područje koje je značajno, no nedovoljno istraženo. Postavlja se pitanje kolika je uloga funkcionalnog varijabilnog krvotoka na lokaciju nastanka ishemijskog moždanog udara te da li postoji poveznica između ta dva bitna entiteta – lokacije ishemijske te anatomske varijacije CoW-a. Dosadašnje spoznaje ne negiraju da ishemijski moždani udar dijeli poveznicu sa kompletnim ili inkompletnim Willisovim krugom, no gotovo ništa se ne zna o tome da li se lokacija ishemijskog cerebralnog infarkta može predvidjeti analizom poznatih varijacija intrakranijalnih krvnih žila koje čine CoW te njihov utjecaj na distalni cerebralni krvotok. U tom kontekstu rijetke anatomske varijacije ili pak one koje smatramo atipičnima predstavljaju važan model. Oblikovanje informacija o točnoj lokaciji potencijalnog cerebrovaskularnog incidenta predviđenog upravo postojanjem tih varijacija nedvojbeno bi spadalo u domenu preventivnih metoda u borbi protiv IMU-a. Pojednostavljeno rečeno, dobili bismo informaciju o potencijalnoj točnoj lokaciji prijetećeg incidenta pri preventivnom pregledu napravljanom iz bilo kojeg razloga. Nedvojbeno je da bi istraživanja koji proučavaju tu problematiku bila korisna u daljnjim studijama ovog zanimljivog područja, no dakako najvažnija posljedica istinitosti te tvrdnje dovela bi do boljeg, bržeg i točnijeg dijagnostičkog odgovora te nepobitne koristi u vidu kvalitete zbrinjavanja i skrbi za potencijalne žrtve IMU-a.

CoW je definitivno varijabilna struktura, no teško je doći do zaključka o njegovoj klasifikaciji kad postoji toliko različitih podjela. Na primjer, moje je istraživanje dalo prednost klasičnom pristupu i podijelilo CoW na njegov prednji i stražnji dio i zaista sam pronašla varijacije koje su se odnosile na "gornji" i "donji" dio kruga, ali pronašla sam i velik broj primjeraka CoW-a koji su služili kao primjer

da postoji više varijacija u jednom krugu koje kombiniraju anomalije prednje i stržnje cirkulacije. Promatrajući takve poligonalne strukture, nezahvalno je staviti jednu od njih u okvir označen kao „tipičan“ ako bi samo jedna od komponenata mogla proći tu klasifikaciju. Zbog ovih nerazvrstanih atipičnih varijacija, poznate klasifikacije mogu biti previše krute da bi se demonstrirala složenost CoW-a (88, 89). Podjela CoW-a na arhetip, moderni tip, prijelazni tip i kombinirani tip koristi se u mnogim istraživanjima, ali ta metoda klasifikacije zanemaruje integralnu morfologiju CoW-a, a to nije kompatibilno s kliničkim zahtjevima. Iz svega navedenog daje se zaključiti kako sadašnja klasifikacija CoW-a nije optimalna te bi bilo logično predložiti novi i efikasniji sistem klasifikacije pa makar se isti odnosio na pojedinačno opisivanje svake varijacije.

U ovoj studiji detaljnim mjerenjem procijenjene su sve sastavnice CoW-a, a varijacije su najčešće pronađene kod komunikantnih arterija, a rjeđe u cerebralnim arterijama. Moja je pretpostavka bila da su određene varijacije CoW-a u povezanosti sa mjestom ishemijske lezije te da ću indentifikacijom tih varijacija moći preventivno odrediti mogući vaskularni teritorij kod osoba u općoj populaciji. Na ovom broju uzoraka dolazim do zaključka da pojedine varijacije jesu vezane za određeni teritorij, no tu tvrdnju treba potkrijepiti istraživanjem na većem broju uzoraka. Uzorak koji mi je bio na raspolaganju daje naslutiti da postoji poveznica između lokacije i anatomske varijacije. To je najbolje vidljivo na primjeru najčešćeg tipa stražnjih varijacija koji se opisuje kao odsutnost obje Pcom, što dovodi do izolacije prednjeg i stražnjeg dijela kruga (varijanta tip E), a viđeno je u 55, 3% ispitanika. Izolacija prednjeg od stražnjeg CoW-a prikazuje se gotovo bez iznimke u opskrbnom području MCA, ne bitno da li je dijagnostičkom metodom bio vidljiv trombotski materijal u toj grani ili ne. Također pri izoliranoj unilateralnoj hipoplaziji ili agenezi kod 39 pacijenata sa ishemijskom lezijom u MCA ili PCA, lezija je bila na strani detektirane varijacije.

Potrebno je uključiti nove kompjuterizirane modele redistribucije cerebralnog krvotoka kako bismo dobili točnu predodžbu o kretanju krvi za vrijeme moždanog udara. Mnoge studije se bave izgledom CoW-a kod zdravih ispitanika ili ispitanika pod širokom kapom poremećaja, no vjerujem da je osim zdravih ispitanika važno prepoznati i status CoW-a kod pacijenata s IMU kako bi se utvrdila sposobnost moždane cirkulacije prije operacije te posebno pri pripremi za endovaskularne zahvate. Upravo zbog tih razloga u mojem uzorku nije bilo kontrolne skupine sa zdravim ispitanicima. Takvi radovi već postoje, a istraživači diljem svijeta izvještavaju o svojim rezultatima unutar populacija i geografskih područja (90, 91). Potrebna su daljnja istraživanja na temu varijacija u CoW-u kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udaraom kako bismo dobili egzaktni odgovor na postavljeno pitanje. Važno je naglasiti da je nedostatak znanja o anatomske inačicama CoW-a uzrok približno

10% medicinskih pogrešaka (92). Možda bi egzaktan opis anatomske varijacije koji ne podliježe danas poznatim i usvojenim klasifikacijama bio bolji izbor prilikom preoperativnih neurokirurških zahvata.

Poznato je da promjena hemodinamike igra važnu ulogu u nastanku cerebralnih aneurizmi, homolateralnog cerebralnog infarkta i arterioskleroze. Prethodne studije pokazale su da kada je promjer komunikacijskih arterija manji od 0,7 mm ili je njihova korelacija duljine s predsegmentnim granama manja od 1,0 mm, funkcija kolateralne cirkulacije neće biti u potpunosti postignuta ako se pojavi opstruktivna bolest, dakle ako su promjeri žila koji su činili CoW bili manji od 0,5 mm, smatralo se da njihova funkcija za pružanje učinkovite kolateralne perfuzije nije izostala (93, 94). Ako nisu pronađene određene promjene CoW-a u promjeru kod bolesnika s ishemijom, pretpostavlja se da one uopće nisu postojale ili nisu imale utjecaja na ishemijski događaj. Jedan od mogućih zaključaka mogao bi biti da su vaskularne strukture kruga već bile podložne ishemijskim događajima zbog stanja zadane morfologije prije nego što je nastupio ishemijski trenutak, odnosno da je osoba ranije već imala ne dijagnosticirani moždani udar ili TIA-u. Taj podatak govori u prilog tomu da nije moguće da su se prilikom akutnog IMU-a razvile nove kolaterale paje ih je zbog toga teže detektirati. 56,3% ispitanika ove studije imalo je lijevostranu ishemiju mozga, a izolirane varijacije lijeve strane pronađene su među 18,8% istraženih CoW-a. Izolirane varijacije CoW-a na desnoj strani utvrđene su u 26,5% ispitanika, a ishemija desne strane primijećena je u 35,3% slučajeva. Kada uzmemo u obzir i kombinirane anatomske varijacije, posebno one koje se odnose na posteriorni krug čak njih 24 nalazi na lijevoj strani posteriornog CoW-a, 23 se nalazi desnostrano, a 127 pokazuje bilateralnu distribuciju varijacija. Većina ispitanika imala je dvostrane varijacije u odnosu na Pcom, odnosno 70,2%, a centralno u odnosu na Acom 43,7%.

U ovoj su studiji izolirane varijacije česte su u bolesnika sa IMU (75 od 181 ispitanika ili 41,4%), ali manje od onih koje se odnose na prednji i stražnji krug zajedno (106 od 181 ispitanika ili 58,6%). Varijanta tip A bila je najčešći anteriorni obrazac (37,6% ispitanika) u svim dobnim skupinama i kod oba spola s ishemijskim moždanim udarom, što je u skladu sa studijama koje su provedene među zdravim osobama ili onima kod kojih se sumnjalo na cerebrovaskularnu bolest (89). U ovom istraživanju skupina ispitanika s potvrđenim ishemijskim moždanim udarom imala je kompletan prednji dio kruga kod 64,6% ispitanika, a kompletan stražnji dio kruga kod 9,9% ispitanika. Pronađeno je samo 3,3% krugova koji su bili kompletni i sprijeda i straga no sa prisutnom anatomsom varijacijom, što se razlikuje od rezultata prikazanih u drugim studijama (95, 96, 97).

Utvrđeno je da su varijacije CoW-a češće u stražnjoj cirkulaciji, 61, 3%, što se slaže sa podacima na zdravim uzorcima kod prijašnjih studija (89, 90).

Iako 3D TOF-MRA pokazuje visoku osjetljivost u otkrivanju intrakranijalnih arterija, ta metoda ima svoja ograničenja koja uključuju ovisnost o količini i smjeru protoka, kao i točnu tehniku koja se koristi. Zbog toga možda nećemo otkriti manje arterije s vrlo malim protokom, što dovodi do interpretacije tih arterija kao aplastičnih umjesto hipoplastičnih te tako skriva stvarnu prevalenciju kompletne konfiguracije CoW-a. Bez obzira na to, ova specifična tehnologija pruža poligon za provođenje velikih epidemioloških istraživanja i uspostavljanje morfološke baze podataka kvantitativne slike o CoW-u. Mišljenja sam da bi se upravo ova tehnika mogla koristiti kao epidemiološka metoda u općoj populaciji. Ne predstavlja rizik za pacijenta, a omogućila bi praćenje visoko rizičnih pojedinaca u borbi protiv ishemijskog moždanog udara.

Tijekom provođenja velikih studija, uporaba MRI uređaja različite jačine polja također nije igrala važnu ulogu. U ovom istraživanju korišteni su uređaji jačine 1.5T i 3T. O tome je već bilo riječi u nekoliko važnih studija, koje su se uglavnom bavile intrakranijalnim aneurizmama gdje je potrebno precizna vizualizacija i detekcija vaskulature, a uporaba različitih uređaja imala je mali ili nikakav učinak na dijagnostičku točnost. Također, nije utvrđena razlika u dijagnostičkoj točnosti prepoznavanja aneurizmatičkih tvorevina, karakterizaciji ili otkrivanju njezinih recidiva između 1,5 i 3 T stroja u ranijim istraživanjima. Artefakti su bili izraženiji pri oslikavanju sa strojem jačine 3 T, ali nisu imali puno utjecaja na dijagnozu. Upravo zbog tih podataka, koristili smo sva tri stroja jednako, neovisno o jačini magnetskog polja (98).

Kao što je naznačeno u uvodu, snimanje magnetskom rezonancijom dramatično se poboljšalo tijekom zadnjih dvadesetak godina zbog inovacija na razvijenim 1.5T sustavima (npr. usporedno snimanje, elpitično centrirano snimanje i dijeljenje pogleda) i uvođenjem 3T MR sustava za kliničku upotrebu. Kombinacija raznih tehnika dovela je do bolje rezolucije i kvalitete slike za postojeće TOF MRA prikaze. Ti napreci doveli su do poboljšanog MR prikaza neurovaskularne anatomije i patologije uključujući aneurizme, kariatidne stenoze i AVM-ove, ali još se razmatra hoće li pomak s 1.5T na 3.0T dovesti do boljih dijagnoza i u budućnosti.

Normalna konfiguracija CoW-a korištena u ovoj studiji je ona odraslog čovjeka. Dugo se vremena pretpostavljalo da vaskularna cirkulacija mozga od samog početka poprima svoj konačni oblik. Istraživanja na embrijima djelomično su opovrgla pretpostavku da je CoW patologija kongenitalna ili već genetski određena (99, 100).

Prilikom klasificiranja standardnih varijanti CoW-a, pokazalo se korisnim odvojiti prednji krug od stražnjeg. Autori aktualne literature koriste brojne klasifikacije za pojedine varijacije. Teoretski bi bile moguće 64 različite konfiguracije cijelog CoW-a (bez razlikovanja strana), no u studijama se zapravo susreće najviše polovica od tog broja (2). Ako pobliže pogledamo prednju cirkulaciju, postoje tri mjesta gdje CoW može pokazati klinički relevantna odstupanja od norme. To su desni i lijevi tijek A1 i Acom. Patologije tijeka same A2 grane su od male važnosti za funkciju CoW. Sve normalne varijante segmenta A1, Acom, Pcom te segmenta P1 i vertebralne arterije također se mogu pojaviti bilateralno.

Čak i kod normalnih varijanti stražnje cirkulacije, za sada se raspravlja samo o konfiguracijama dijelova koji su definitivno uključeni u formiranje CoW. Uključuju se tako dvije P1 - tijek desne i lijeve ACP, kao i dvije Pcom, koje zatvaraju krug. Na mjestu gdje Pcom doseže ACP, tijek P1 završava. Odsjek distalno od spoja do odjeljka na žile koje opskrbljuju mozak naziva se odsjek P2. Bitno je napomenuti da se u ovom istraživanju nisu uključivale varijacije BA i VA-a, no njihova uloga također bi mogla pridonijeti našem shvaćanju cirkulacije u CoW-u. Akutna okluzija žile karotidnog ili vertebrobazilarnog sustava kao i žila CoW je vrlo akutan događaj i ne dopušta adekvatno formiranje sekundarnih kolaterala. U ovom slučaju konfiguracija CoW je vrlo važna za tijek i prognozu bolesnika (101).

Niska prevalencija normalno konfiguriranih CoW-ova u trenutnoj studiji i literaturi čini pojam normalne konfiguracije kontroverznim. Općenito, autopsijske studije pokazuju abnormalnosti u krvnim žilama češće nego in vivo studije (36), što dovodi do pretpostavke da su krvne žile postmortalno hipoplastične. Jedan od razloga mogla bi biti pojedinačna rješenja primjenjena za fiksiranje preparata, ali za taj zaključak još uvijek nema znanstvene podloge. Posljednjih godina korištene su sve bolje dizajnirane studije i neinvazivne in vivo metode ispitivanja, što je uzrokovalo enorman porast broja varijabilne konfiguracije. Problem se zapravo javlja jer veliki broj studija pokazuje značajne diskrepance u rezultatima. Studije provedene autopsijom također pokazuju isti fenomen. Na primjer, studiji autopsije iz 2008. koju su proveli Kanchan Kapoor i suradnici (64), normalne konfiguracije CoW-a pronađene su u 45, 2% slučajeva. Razlog tome mogao bi ležati u različitim definicijama hipoplazije. Najčešći promjer od kojeg se žila opisuje kao hipoplastična je manji od 1 mm. Fisher (102) i neki drugi autori također su krvne žile promjera 1 mm ubrajali u hipoplastičnu, dok su drugi ovu oznaku davali samo žilama koje više nisu bile dostupne kolateralnom krvotoku. U suvremenim studijama već su postavljene granične vrijednosti od 0,8 mm koje datiraju mnogo ranije (103). Daljnji argumenti mogu se pronaći u samom dizajnu starijih i novijih studija. Zapanjujuće je da su autori

tih studija gotovo uopće uključivali precizne podatke o svojim subjektima. Ne mogu se pronaći točni podaci o dobi, spolu ili prethodnim bolestima pacijenata. Na primjer, neke studije su čak pokazale da mentalno retardirani pacijenti pokazuju druge anomalije od mentalno zdravih pacijenata (64). Iz studija također nije jasno radi li se o reprezentativnoj skupini ili ne. Metode nisu bile jasno definirane i upućuju na to da se te studije danas više ne mogu smatrati valjanima ili da se moraju provoditi u skladu s modernim dizajnom studija i prikladnijim metodama.

Čini se da su vertebrobazilarni sustav i njegovo opskrbno područje osjetljiviji na devijacije od karotidnog sustava i prednje cirkulacije. Rezultati ovog istraživanja uvelike se slažu s postojećim rezultatima u literaturi. Monique J. Krabbe - Hartkamp i suradnici (103) također su ispitivali rezultate u odnosu na dob. Mladi pacijenti su pokazali patologiju prednje cirkulacije u 14% slučajeva, dok su stariji pacijenti pokazali 32%. Stražnja cirkulacija bila je patološka u 38% mlađih i 53% starijih bolesnika. Međutim, značajno veći broj patologija u starijih bolesnika može se pripisati kompenzacijskim vaskularnim promjenama u aterosklerozi, a ne nastanku novih varijanti anatomske norme. U drugim studijama nisu se mogle utvrditi značajne razlike s obzirom na dob. U svojoj studiji na 1000 obdukcionih subjekata svih dobi (750 muškaraca i 250 žena), Kanchan Kapoor i suradnici (64) pronašli su varijacije u prednjoj komponenti CoW-a u 23, 40% i varijacije u stražnjoj komponenti CoW-a u 31, 40%. Zanimljivost ove studije je da su iz studije isključeni svi pacijenti za koje se zna da imaju neuropatološku bolest. U obje studije, stražnja cirkulacija je češće zahvaćena patologijama, ali razlika je jasnija u ovoj studiji. Razlog tome opet bi mogao biti izbor metode. Kanchan Kapoor i suradnici (64) proveli su post mortem studiju, a mi smo proveli in vivo studiju. Druga pak studija He i suradnika (104) ponovno okreće rezultate spomenutih studija naglavačke, jer su pronašle značajno više normalnih varijanti prednje cirkulacije s učestalošću od 47, 7% nego stražnje sa samo 34, 6%.

Iako je broj anomalija u prednjoj cirkulaciji također ograničen u literaturi, autori tih studija opisuju sveukupno veću raznolikost anomalija. Konkretno promjene Acom bile su vrlo česte među nekim autorima. Na primjer, 16 muškaraca i 2 žene (ukupno 1, 8% pacijenata) u studiji Kanchana Kapoora i suradnika (64) nije imalo AomA, a još 21 (2, 1%) pokazalo je hipoplaziju. Opet, bolje istraživačke mogućnosti Acom u studijama autopsije mogu se navesti kao razlog za ovaj fenomen. Normalne varijante duplikacije, triplikacije ili pleksiformnog Acom nisu se mogle naći u većini in vivo studija. Činjenica je da se vrlo male žile ne mogu vizualizirati pomoću 3D-TOF-MRA, dok obdukcijske studije relativno često opisuju takve varijacije. Uostalom, brojke za dupliciranje Acom kreću se do 10% (64). Isto se odnosi i na utrostručenje ACA. Zanimljivo je da ni u ovoj studiji nije pronađeno

mnogo medijan ACA, što se može objasniti artefaktom prouzrokovanim TOF-MRA. U literaturi autori opisuju medijan ACA u 0, 1–3, 2% ispitanika (103, 105). Međutim, Riggs & Rupp (106), El Khamlichi (107), Fisher (102) i Lazorthes et al (109) nisu opisali medijan ACA.

Prema definiciji, za fetalni tip konfiguracije CoW-a, promjer P1 mora biti manji od promjera Pcom, a tijekom P2 ogranka mora primati opskrbu od ACI. Međutim, to ne znači da segment P1 uvijek mora biti hipoplastičan. Konfiguracija fetalnog tipa u ovoj studiji viđena je u 34, 8% bolesnika, bilateralna u 7% slučajeva. Treba obratiti pozornost na tip definicije fetalnog tipa koje koriste pojedini autori. Većina ispituje djelomične fetalne tipove jer i tu glavna opskrba ACP dolazi od ACI. Neki drugi autori (108) rade isključivo s ukupnim konfiguracijama fetalnih tipova, pri čemu je zanimljivo da su ponekad navedene veće prevalencije nego u studijama s djelomičnim fetalnim tipovima. U ovom su istraživanju u statistiku uključene i djelomične i ukupne konfiguracije fetalnih tipova, jer u oba slučaja ACI preuzima opskrbu ACP. Međutim, postoje i slučajevi u kojima krvotok teče preko ACI unatoč normalnom segmentu P1. U tim se slučajevima lumen Pcom čini proširenim stoga se definicija promjera P1 manjeg od promjera Pcom primjenjuje. Sada se također može objasniti zašto je u trenutnoj studiji učestalost fetalne konfiguracije veća od učestalosti hipoplazije P1. Vrijedno je spomenuti da su Krabbe-Hartkamp i sur. (103) i Jongen i sur. (108) jedini autori koji su kao subjekte u svojim studijama koristili zdrave, mlade osobe. U ovoj studiji, hipo- ili aplazija Pcom sa svim pojedinačnim varijacijama iznosila je 83%. Ove dvije varijante pokazuju daleko najčešći bilateralni izgled. 55, 2% bolesnika imalo je bilateralnu hipo- ili aplaziju Pcom. U tim slučajevima dolazi do djelomičnog ili potpunog odvajanja prednje od stražnje cirkulacije, zbog čega se poznavanje učestale bilateralnosti čini važnim s kliničkog gledišta. I u drugim studijama anomalije Pcom često su bilateralne (64, 103), no nisu izražene u ovako velikom broju. Lazorthes i suradnici (109), Riggs & Rupp (106) i El Khamlichi i suradnici (107) također su opisali bilateralnu Pcom hipoplaziju kao najčešću konfiguraciju. Fisher (102) i Behzad Eftekhari et al (88) svrstali su istu na drugo mjesto. Nažalost, nema naznaka je li aplazija u usporednim studijama ocijenjena kao hipoplazija ili uopće nije uzeta u obzir.

Klinički, Pcom hipoplazija i aplazija su vrlo značajne. Pcom je bitna za povezivanje prednje i stražnje polovice CoW-a. Nepatentirani ili nepostojeći Pcom može ugroziti sposobnost CoW-a da osigura kolateralnu cirkulaciju. U ovoj se studiji pokazalo da je bilateralna hipoplazija ili aplazija češća nego jednostrana. Klinički, međutim, ova je varijacija posebno značajna: dvije polovice CoW-a mogu biti anatomski i funkcionalno izolirane jedna od druge bez komunikacije između unutarnjeg karotidnog

sustava i vertebrobazilarnog sustava. U stanju kao što je stenoza unutarnje karotidne arterije, cerebralna cirkulacija može se oslanjati na kolateralnu opskrbu krvlju iz vertebrobazilarnog sustava. Bez funkcionalnog Pcom, moguće je da put za kolateralnu cirkulaciju može biti ugrožen i mogao bi doprinijeti ishemijskoj patologiji. Dok bi neki pojedinci potencijalno mogli razviti drugu kolateralnu cirkulaciju u slučaju nefunkcionalnog Pcom, to je vrlo varijabilno, a sposobnost razvoja kolaterala u patološkim stanjima (kao što je ishemijski moždani udar) nije ujednačena. Iako su Behzad Eftekhar i suradnici (88) uočili jednostranu hipoplaziju P1 u 27% pacijenata, navode da nisu vidjeli obostranu hipoplaziju P1. Međutim, postavlja se pitanje u kojoj su mjeri brojke iz ovih studija usporedive s rezultatima aktualnih studija. Na primjer, gledajući taj tip anomalije prema Behzadu Eftekharu i sur. (88), nije teško vidjeti da komparativna literatura sadrži brojke između 4,8% za Fi-shera (102) i 28,4% za Behzada Eftekhara i sur. (88). U ovoj studiji nađene su anomalije P1 segmenata obostrano od čak 4,4%, dok je kombinacija tih anomalija bila prisutna u 7,7% slučajeva. Međutim, ne postoji dovoljan broj trenutne literature o kombiniranim anomalijama CoW, zbog čega sam u ovom slučaju morala posegnuti za starijom literaturom.

U istraživanju Monique J. Krabbe i suradnika (103) također je ispitana i razlika između starih i mlađih pacijenata. I ovdje su se mogle naći značajne razlike, koje su, međutim, vjerojatnije bile uzrokovane hemodinamskim podrijetlom. Kod starijih bolesnika uočen je veći promjer centripetalnih žila kao izraz kompenzacijske dilatacije kod ateroskleroze i smanjene elastičnosti stijenke. Nasuprot tome, mlađi pacijenti su pokazali veći promjer centrifugalnih žila. U većini studija, mlađi pacijenti i žene češće pokazuju normalnu konfiguraciju CoW-a nego stariji pacijenti i muškarci, ali to nije značajno. Za usporedbu, u ovoj studiji također postoji trend sve češćih odstupanja od normalne konfiguracije s povećanjem dobi pacijenata. Muškarci i žene pokazuju isti obrazac ponašanja, ali je porast odstupanja u postocima veći kod žena nego kod muškaraca. U mlađih pacijenata pojavljuje se suprotan obrazac. Ponašanje konfiguracija s porastom dobi sugerira da je nekim varijantama potrebno mnogo godina da se razviju i da nisu prisutne pri rođenju. Hemodinamski razvoj kroz koji osoba prolazi tijekom života često zahtijeva obrnuti protok krvi. Na primjer, izvorno odrasli tip (P1 promjer veći je od promjera Pcom) mogao bi se razviti u ono što izgleda kao fetalni tip zbog sporo progresivne, klinički asimptomatske stenozе AV, koju MRA procjenjuje kao pravi fetalni tip. Međutim, treba uzeti u obzir i činjenicu da kod kongenitalnog fetalnog tipa nema sekundarne kolateralne formacije, što čini cirkulacijski sustav osjetljivijim na vaskularnu insuficijenciju (100). U budućim studijama cilj bi trebao biti mogućnost razlikovanja novorazvijenog fetalnog tipa anomalije zbog hemodinamske situacije ili je kongenitalni fetalni tip možda bio uzrok hemodinamske situacije kod istog pacijenta. Također Chuang Y.M. et al (110) potvrdili su da se krvne žile CoW-a i njihove

konfiguracije mogu promijeniti pod određenim okolnostima. Pregledali su 65 pacijenata (38 muškaraca, 27 žena, prosječne dobi 63, 2 ± 8 , 4 godine) sa simptomatskom okluzijom ACI prije i tjedan dana nakon stentiranja ACI pomoću MRA. 35, 38% ispitanika pokazalo je značajne promjene MRA nakon stentiranja. Potpuni CoW nađen je u znatno više pacijenata. Nadalje, zaustavljena je prokrvljenost cirkularnih segmenata (npr. Pcom) u smislu normalizacije zbrinjavanja nakon intervencije. S druge strane, proširenje hipoplastičnih žila događalo se znatno rjeđe. Sve ove promjene ukazuju na to da se vaskularna konfiguracija CoW-a može prilagođavati različitim situacijama tijekom života i tako mijenjati. Naposljetku, postavlja se pitanje bi li od određene dobi imalo smisla uključiti angiografiju velikih karotidnih arterija (ACI i AV) u studije normalnih varijanti CoW-a.

3D - TOF - MRA pretraga posljednjih godina dobiva na važnosti kao neinvazivna procedura. Međutim, ova metoda ispitivanja također ima svoja ograničenja. Male žile s niskim ili turbulentnim protokom krvi često se ne mogu otkriti jer je protok krvi neophodan za otkrivanje krvnih žila. Primjer za to je procjena Pcom. Za razliku od autopsijskih studija, kod TOF - MRA mogu se pojaviti artefakti jer je suradljivost pacijenta od određene važnosti. Iz tog je razloga je u ovoj studiji jedan od isključivih elemenata bio postojanje artifakata. Procjena vertebralne arterije također nije bilo uključeno u studiju, budući da vertebralne arterije nisu bile uključene u vidno polje.

U ovoj studiji usredotočili smo se na ishemijski moždani udar i njegovu lokalizaciju u kontekstu relevantnih normalnih varijanti CoW. Za kliničare koji liječe ishemijske napade, moždane udare i aneurizme, razumijevanje potencijalnih varijacija je ključno. Na primjer, kliničari koji liječe aneurizme moraju biti svjesni da je velika vjerojatnost da će anatomija pokazati neke varijacije u odnosu na Willisov izvorno opisani krug. Standardni udžbenici anatomije često priznaju da je CoW vrlo varijabilna struktura (111, 112) napominjući da postoje neke varijacije u približno 50% populacije (113). Dok je raspon prijavljene prevalencije pronađene opće varijacije širok (42% – 92%), deskriptivna statistika sugerira da je prosječna srednja prevalencija varijante CoW 68, $22\% \pm 14$, 32, u zdravoj populaciji. Rezultati ove studije stoga pokazuju da su varijacije prisutne u populaciji ljudi sa IMU-om, a to povećava pouzdanost da je prevalencija varijante CoW vjerojatno puno veći nego što se trenutno misli (~70%). Imajući ovo na umu, treba snažno naglasiti u standardnim udžbenicima i nastaviti anatomije da je malo vjerojatno da će se susresti izvorni CoW. Za kliničare koji obično izvode zahvate na CoW ili za anatore koji ga ispituju, svijest o tome je neophodna kako bi im se pomoglo da se pripreme za susret s neobičnom ili nepoznatom anatomijom.

Mnogi autori sugeriraju povećani rizik od ishemijskog moždanog udara u prisutnosti varijacija CoW –a, (42, 114, 115). Chuang i sur. (114) gdje se naglašava da je hipoplazija Pcom povezana s povećanim

rizikom od infarkta, osobito u talamičkoj regiji. Razumijevanje anatomije uobičajenih varijacija i njihove prevalencije može nam pomoći da predvidimo vjerojatnost da će pacijenti doživjeti moždani udar i koje će regije vjerojatno biti pogođene. U nedostatku tradicionalnih čimbenika rizika za moždani udar, kao što je stenoza ICA, bilo bi izvedivo razmotriti je li anatomska varijacija CoW uzročni čimbenik na većem broju uzoraka i šarolikijoj populaciji. Mukherjee i sur. (42) sugeriraju da varijanta CoW anatomije može utjecati na putanju mikroembolusa i stoga dovesti do infarkta u distalnim, neobičnijim područjima mozga. Stoga nam svijest o varijacijama i njihovoj učestalosti može pomoći u razumijevanju atipičnih obrazaca moždanog udara i predviđanju njihove vjerojatnosti. Ako je određena varijacija, čija je prevalencija poznata, bila povezana s određenim uzorkom moždanog udara, bilo bi moguće predvidjeti vjerojatnost pojave tog uzorka moždanog udara.

Za neurokirurge koji liječe aneurizmatiska proširenja ključno je biti svjestan mogućih varijacija u anatomiji. Osim toga, svijest o njihovoj prevalenciji također može biti od presudne važnosti. Uzimajući u obzir, na primjer, prevalenciju hipoplazije Pcom od približno 6, 1% jednostrano i 21, 5% obostrano kao u ovoj studiji, ako je modalitet liječenja aneurizme uključivao krvne žile Pcom ili se oslanjao na jednu ili obje Pcom da osiguraju kolateralnu cirkulaciju tijekom postupka, poznavanje vjerojatnosti varijante anatomije moglo bi biti nevjerojatno korisno. To bi omogućilo kirurgu da procijeni rizik određenog pristupa i razmotri vjerojatnost potrebe za alternativnim pristupom, nakon što pacijent bude podvrgnut operaciji. Posjedovanje ovog prethodnog znanja može pomoći kirurgu da se bolje pripremi za zahvat i da pripremi alternativni pristup, u slučaju anatomske varijacije. Nadalje, razumijevanje koje su varijacije uobičajene i njihova prevalencija može pomoći u informiranju kliničara o tome hoće li endovaskularni ili kirurški pristup najmanje poremetiti opskrbu krvlju.

Ova analiza proizvela je vrlo širok raspon rezultata u svim proučavanim domenama. Razlike u metodologiji i nomenklaturi vjerojatno će objasniti veliki raspon rezultata koji se vide u literaturi. Uz različite definicije u literaturi, vjerojatno je da ono što je jedna studija smatrala hipoplastičnom žilom druga nije smatrala hipoplastičnom. Ako je studija koristila $< 0,8$ mm kao definiciju, na primjer, isključit će žile promjera 0,8 - 1,0 mm, koje su drugi možda smatrali hipoplastičnima, a to je moglo lažno smanjiti njihovu ukupnu prijavljenu prevalenciju hipoplazije. U literaturi su korišteni različiti sustavi klasifikacije za kategorizaciju varijacija. Lazorthes i sur. opisuju 22 odvojene varijante CoWs, dok Krabbe-Hartkamp et al. opisuju 10 prednjih i 10 stražnjih varijacija CoW-a. Neki su autori koristili ili prilagodili ove sustave kada su opisivali svoje nalaze. Međutim velika većina autora čiji su se radovi koristili u ovom radu nije koristilo nikakav uspostavljeni sustav klasifikacije. S različitim studijama koje koriste različite sustave klasifikacije ili ih uopće ne koriste, usporedba je

teška i smanjuje povjerenje da dvije studije opisuju istu varijaciju i da su uistinu usporedive. Kako bi se proizvela točnija procjena prevalencije varijacija i poboljšalo razumijevanje vrsta varijacija i njihove učestalosti, potrebno je uspostaviti sveobuhvatan sustav klasifikacije i pridržavati ga se u budućim studijama.

Važno je stvoriti univerzalno dostupnu bazu podataka koja objedinjuje sva aktualna visokokvalitetna istraživanja. Takva baza podataka trebala bi biti stvorena konsenzusom stručnjaka, anatoma koji imaju veliko iskustvo u proučavanju tog područja. Konsenzus bi također trebao uključivati kliničare s redovitim, stalnim iskustvom u liječenju relevantnih stanja poput moždanog udara kako bi se osiguralo da je rezultirajuća klasifikacija od kliničke važnosti. Ova bi baza podataka uključivala poznate varijacije CoW-a, njihovu procijenjenu prevalenciju i jasnu definiciju za svaku od njih.. Sva buduća istraživanja mogla bi se ubuduće pozivati na ovu bazu podataka kako bi opisala svoje rezultate, objedinjujući usporedbu varijacija i prevalencije ishemijskog moždanog udara. Čineći to, vjerojatno će se pronaći prava prevalencija varijacija i njihova povezanost sa IMU-om.

Povezanosti lokacije ishemijskog moždanog udara sa određenim varijacijama CoW-a na ovom uzorku postoji no trebalo bi napraviti daljnja istraživanja na većim populacijama kako bismo dobili širu sliku ovog problema. Nadalje, potrebno je napraviti standardizirana i uniformirana ispitivanja moždane cirkulacije kako bismo dobili mogućnost klasifikacije varijacija, što bi uvelike olakšalo procjenu njihove pojavnosti u različitim skupinama, uključujući i ishemijski moždani udar. Potrebno je produbiti naše znanje kako bismo utvrdili neospornu vezu između dva entiteta, varijacija CoW-a i ishemije mozga te ih postaviti u okvir koji bi omogućio kliničarima da uspostave standardiziranu evaluaciju i klasifikaciju višedimenzionalnih aspekata varijacija u cerebralnim arterijama koji čine CoW. Široki raspon morfologije CoW-a zahtijeva daljnja istraživanja na većim populacijama, ali s uniformiranim parametrima kako bi se potvrdio utjecaj genetskih, regionalnih, okolišnih i hemodinamskih čimbenika ili njihove kombinacije te njihove težine i povezanosti s ishemijskim moždanim udarom.

Dosadašnje spoznaje koje su povezane sa ovom tematikom govore u prilog postavljenoj hipotezi, međutim spoznaje o samoj povezanosti ove dvije komponente na ovakav način nisu dovoljno obrađene u literaturi niti novijeg, a niti starijeg datuma. Cilj ovog istraživanja bio je također i otvoriti vrata za daljnja istraživanja koja će pomoći u izradi unikatnog obrasca koji je još uvijek pod šarolikom lepezom klasifikacija vezanih za varijacije CoW-a, a za koje se brojni stručnjaci i istraživači diljem svijeta slažu da je prijeko potreban. U ovom radu tražio se specifičan odgovor na hipotezu kako bi dobiveni podatci u budućoj kliničkoj praksi potencijalno mogli biti korisni za

dobrobit pacijenata koji su pretrpjeli moždani udar ili pak spadaju u skupinu visoko rizične populacije za nastanak istog. Ishodima ovoga rada nadali smo se približiti mogućnosti predviđanja mjesta IMU-a i utvrditi incidenciju pojavnosti anatomskih varijacija CoW-a u populaciji ljudi koji su bili liječeni pod dijagnozom akutnog IMU-a.

7. ZAKLJUČAK

CoW je varijabilna strutura koja je u ovom radu analizirana kod pojedinaca sa ishemijskim moždanim udarom služeći se radiološkim oslikavanjem. Rezultati su prikupljeni, analizirani i statistički obrađeni te su doneseni slijedeći zaključci:

- Moja je pretpostavka bila da su određene varijacije CoW-a u povezanosti sa mjestom ishemijske lezije te da ćemo indentifikacijom tih varijacija moći preventivno odrediti mogući vaskularni teritorij kod osoba u općoj populaciji. Na ovom broju uzoraka dolazim do zaključka da pojedine varijacije jesu vezane za određeni teritorij, no tu tvrdnju treba potkrijepiti istraživanjem na većem broju uzoraka.
- Uzorak na raspolaganju daje mi naslutiti da postoji predominacija između vrsta anatomske varijacije u odnosu na ishemijski moždani udar. To je najbolje vidljivo na primjeru najčešćeg tipa stražnjih varijacija koji se opisuje kao odsutnost obje Pcom, što dovodi do izolacije prednjeg i stražnjeg dijela kruga, a viđeno je u 55,3% ispitanika. Izolacija prednjeg od stražnjeg CoW-a prikazuje se gotovo bez iznimke u opskrbnom području MCA, nebitno da li je dijagnostičkom metodom bio vidljiv trombotski materijal u toj grani ili ne. Također pri izoliranoj unilateralnoj hipoplaziji ili agenezi kod 39 pacijenata sa ishemijskom lezijom u MCA ili PCA, lezija je bila na strani detektirane varijacije.
- Zbog razvoja novih dijagnostičkih modaliteta raste detekcija samih anatomske varijacije pa tako raste i potreba za njihovom klasifikacijom i to onom koja bi bila klinički razumljiva i jednostavna za uporabu, a koja je nažalost još uvijek nedostatna.

8. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je identificirati i opisati prevalenciju i obrasce arterijskih varijanti u CoW-u detektiranih metodom 3D TOF MRA kod pacijenata s potvrđenim IMU te lezije. Učinio se MRI angiogrami 181 pacijentu koji je primljen u bolnicu i obrađen pod dijagnozom IMU-a. Svakom od tih pacijenata analizirano je stanje cerebralne cirkulacije te su procijenjene anatomske varijacije CoW-a s obzirom na njegovu cjelovitost, uzorak i simetriju. Anatomske varijacije sam promatrala na CoW-u u cijelosti, a identificirane su i zasebne komponente koje ga čine, odnosno prednja i stražnja cirkulacija. Kompletni CoW-a s prisutnom anatomskom varijacijom nađen je u samo 3,3% proučenih slučajeva. Utvrđeno je da su varijacije poligona češće u stražnjoj cirkulaciji, 61,3%. Nepotpuni prednji i stražnji poligon pronađen je kod 28,7% ispitanika, a nepotpuni prednji dio poligona prisutan je kod 6,6% ispitanika s ishemijskim moždanim udarom. Moje istraživanje pokazuje da se konfiguracija CoW-a može značajno razlikovati u proučavanoj populaciji zbog IMU-a. Različite vrste varijacija CoW-a u cjelini te njegove podjele na prednju i stražnju komponentu česte su u bolesnika s IMU. Morfološka obilježja CoW-a koje sam obradila u ovom istraživanju iziskuje daljnja istraživanja različitih populacija i objedinjavanje tih podataka kako bi se potvrdio utjecaj genetskih, regionalnih, okolišnih i hemodinamskih čimbenika te njihova uloga u oblikovanju vaskularnog cerebralnog uzorka prikazanog u bolesnika s IMU.

9. SUMMARY

The aim of this study was to identify and describe the prevalence and patterns of arterial variants in the Willis polygon detected by 3D TOF MRA in patients with confirmed ischemic stroke and to determine whether the occurrence of any of the anatomical variations could suggest the site of ischemic lesion. We performed MRI angiograms on the 181 patient who was admitted to the hospital and treated under the diagnosis of ischemic stroke. For each of these patients, the state of cerebral circulation was analyzed, and the anatomical variations of the Willis polygon were assessed with respect to its integrity, pattern, and symmetry. Anatomical variations were observed on the polygon, and the separate components that he possesses, anterior and posterior circulation. A complete polygon (classic type) was found in only 3.3% of the studied cases. Polygon variations were found to be more frequent in the posterior circulation, 61.3%. Incomplete anterior and posterior polygons were found in 28.7% of subjects, and incomplete anterior polygons were present in 6.6% of subjects with ischemic stroke. Our research shows that the configuration of the Willis polygon may differ significantly in the study population due to ischemic stroke. Different types of variations of the polygon as a whole and its division into anterior and posterior components are common in patients with ischemic stroke. The wide range of Wilis polygon morphology in this study requires further investigations of different populations and aggregation of these data to confirm the influence of genetic, regional, environmental and hemodynamic factors and their role in shaping the vascular cerebral pattern shown in patients with ischemic stroke.

10. LITERATURA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528.
2. Sacco R. L., Kasner S. E., Broderick J. P., 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;44(7):2064–2089.
3. Adogu P. O. U., Ubajaka C. F., Emelumadu O. F., Alutu C. O. C. Epidemiologic Transition of Diseases and Health-Related Events in Developing Countries: A Review. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015;5(4):150–157.
4. O'Donnell M. J., Denis X., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112–123.
5. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009; 8:345–354.
6. O'Donnell M. J., Chin S. L., Rangarajan S., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761–775.
7. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58:688–97.
8. 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.
9. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Broderick JP, Kleindorfer DO. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79:1781–1787.

10. Howard G, Kissela BM, Kleindorfer DO, McClure LA, Soliman EZ, Judd SE, Rhodes JD, Cushman M, Moy CS, Sands KA, Howard VJ. Differences in the role of black race and stroke risk factors for first vs. recurrent stroke. *Neurology*. 2016; 86:637–642.
11. Carson AP, Howard G, Burke GL, Shea S, Levitan EB, Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2011; 57:1101–07.
12. O'Donnell M. J., Chin S. L., Rangarajan S., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016;388(10046):761–775.
13. Howard VJ, Kleindorfer DO, Judd SE, McClure LA, Safford MM, Rhodes JD, Cushman M, Moy CS, Soliman EZ, Kissela BM, Howard G. Disparities in stroke incidence contributing to disparities in stroke mortality. *Ann Neurol*. 2011; 69:619–627.
14. Qin, C., Yang, S., Chu, YH. et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther* 7, 215-2022. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01064-1>
15. Michael Fricker, Aviva M. Tolkovsky, Vilmante Borutaite, Michael Coleman, and Guy C. Brown. Neuronal Cell Death. *Physiological Reviews* 2018 98:2, 813-880
16. Heit JJ, Zaharchuk G, Wintermark M. Advanced neuroimaging of acute ischemic stroke: penumbra and collateral assessment. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018;28(4):585–97.
17. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35–41.
18. Pushendra NR. The Association of Left Atrial Enlargement in Different Subtypes of Ischemic Stroke Based on Toast Classification. *Annals of Clinical and Medical Case Reports*. 2020;3(4):1-7.
19. Han F, Zuo C, Zheng G. A systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of recognition of stroke in the emergency department (ROSIER) scale. *BMC neurology*. 2020 Dec;20(1):1-0.

20. Gerstl L, Weinberger R, Heinen F, Bonfert MV, Borggraefe I, Schroeder AS, Tacke M, Landgraf MN, Vill K, Kurnik K, Sorg AL. Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015–2017. *Journal of Neurology*. 2019 Dec 1;266(12):2929-41.
21. Guo YL, Zhang ZP, Zhang GS, Kong LM, Rao HB, Chen W, Wang GW, Shen ZW, Zheng WB, Wu RH. Evaluation of mean diffusion and kurtosis MRI mismatch in subacute ischemic stroke: comparison with NIHSS score. *Brain Research*. 2016 Aug 1;1644:231-9.
22. Smith AG, Hill CR. Imaging assessment of acute ischaemic stroke: a review of radiological methods. *Br J Radiol*. 2018;91(1083):20170573.
23. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017; 96:162–72.
24. Vert C, Parra-Fariñas C, Rovira À. MR imaging in hyperacute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017; 96:125–32.
25. Bateman M, Slater LA, Leslie-Mazwi T, Simonsen CZ, Stuckey S, Chandra RV. Diffusion, and perfusion MR imaging in acute stroke: clinical utility and potential limitations for treatment selection. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(2):77–82.
26. Husson B, Hertz-Pannier L, Adamsbaum C, Renaud C, Presles E, Dinomais M, Kossorotoff M, Landrieu P, Chabrier S. MR angiography findings in infants with neonatal arterial ischemic stroke in the middle cerebral artery territory: a prospective study using circle of Willis MR angiography. *European Journal of Radiology*. 2016 Jul 1;85(7):1329-35.
27. Klimek-Piotrowska W, Rybicka M, Wojnarska A, Wójtowicz A, Koziej M, Hołda MK. A multitude of variations in the configuration of the circle of Willis: an autopsy study. *Anatomical science international*. 2016 Sep 1;91(4):325-33.
28. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–22.
29. Wu L, Wu W, Tali ET, Yuh WT. Oligemia, penumbra, infarction: understanding hypoperfusion with neuroimaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018;28(4):599–609.

30. Zaidi SF, Shawver J, Morales AE, Salahuddin H, Tietjen G, Lindstrom D, Parquette B, Adams A, Korsnack A, Jumaa MA. Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *Journal of neurointerventional surgery*. 2017 Jul 1;9(7):631-5.
31. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *European journal of radiology*. 2017 Nov 1; 96:162-72.
32. DiBiasio EL, Jayaraman MV, Oliver L, Paolucci G, Clark M, Watkins C, DeLisi K, Wilks A, Yaghi S, Hemendinger M, Baird GL. Emergency medical systems education may improve knowledge of pre-hospital stroke triage protocols. *Journal of neurointerventional surgery*. 2020 Apr 1;12(4):370-3.
33. Qian C, Li PC, Jiao Y, Yao HH, Chen YC, Yang J, Ding J, Yang XY, Teng GJ. Precise characterization of the penumbra revealed by MRI: a modified photothrombotic stroke model study. *PloS one*. 2016 Apr 19;11(4):e0153756.
34. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain circulation*. 2017 Apr;3(2):45.
35. Simonds GR, Truwit CL. Anatomy of the cerebral vasculature. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1994 Nov;4(4):691-706.
36. Menshawi K, Mohr JP, Gutierrez J. A functional perspective on the embryology and anatomy of the cerebral blood supply. *Journal of stroke*. 2015 May;17(2):144
37. Ziyal IM, Özgen T, Sekhar LN, Özcan OE, Cekirge S. Proposed classification of segments of the internal carotid artery: anatomical study with angiographical interpretation. *Neurologia medico-chirurgica*. 2005;45(4):184-91.
38. Dhanalakshmi V, Suresh Kumar T, Arun Kumar K, Sathish Kumar S. Anterior Cerebral Artery: An Anatomical study. *Int J Anat Res*. 2019;7(2.2):6494-98.
39. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurological Sciences*. 2019 Oct 1:1-2.
40. Mehinović A, Isaković E, Delić J. Variations in the Position and Shape of the Basilar Artery. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2014 Sep 1;7(3):421-3.

41. Windle BC. The arteries forming the circle of Willis. *Journal of anatomy and physiology*. 1888 Jan;22(Pt 2):289.
42. Mukherjee D, Jani ND, Narvid J, Shadden SC. The role of circle of Willis anatomy variations in cardio-embolic stroke: a patient-specific simulation based study. *Annals of biomedical engineering*. 2018 Aug 1;46(8):1128-45.
43. Pascalau R, Padurean VA, Bartos D, Bartos A, Szabo BA. The geometry of the circle of Willis anatomical variants as a potential cerebrovascular risk factor. *Turk Neurosurg*. 2019 Jan 1;29(2):151-8.
44. McConnell FK, Payne S. The dual role of cerebral autoregulation and collateral flow in the circle of Willis after major vessel occlusion. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2016 Nov 1;64(8):1793-802.
45. Mukherjee D, Jani ND, Narvid J, Shadden SC. The role of circle of Willis anatomy variations in cardio-embolic stroke: a patient-specific simulation based study. *Annals of biomedical engineering*. 2018 Aug 1;46(8):1128-45.
46. Varga A, Di Leo G, Banga PV, Csobay-Novák C, Kolossváry M, Maurovich-Horvat P, Hüttl K. Multidetector CT angiography of the Circle of Willis: association of its variants with carotid artery disease and brain ischemia. *European radiology*. 2019 Jan 1;29(1):46-56.
47. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Critical care*. 2016 Dec 1;20(1):129.
48. Alahmari A. Cross-sectional angiographic imaging of anatomical variations in the circle of Willis: A literature review. *Eur. J. Anat*. 2020;24(4):297-309.
49. Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains. *Neurology research international*. 2014 Jan 1;2014.
50. Naveen SR, Bhat V, Karthik GA. Magnetic resonance angiographic evaluation of circle of Willis: A morphologic study in a tertiary hospital set up. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015 Oct;18(4):391.

51. Ivanov D, Dol A, Pavlova O, Aristambekova A. Modeling of human circle of Willis with and without aneurisms. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2014;16(2):121-9.
52. Ryan DJ, Byrne S, Dunne R, Harmon M, Harbison J. White matter disease and an incomplete circle of Willis. *International Journal of Stroke*. 2015 Jun;10(4):547-52.
53. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2016 Aug 1;15(9):934-43.
54. Patruş B, Laissy JP, Jouini S, Kawiecki W, Coty P, Thiebot J. Magnetic resonance angiography (MRA) of the circle of Willis: a prospective comparison with conventional angiography in 54 subjects. *Neuroradiology*. 1994 Apr 1;36(3):193-7.
55. Singh R, Kannabathula AB, Sunam H, Deka D. Anatomical variations of circle of Willis-a cadaveric study. *International Surgery Journal*. 2017 Mar 25;4(4):1249-58.
56. Iqbal S. A comprehensive study of the anatomical variations of the circle of willis in adult human brains. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013 Nov;7(11):2423.
57. Faber JE, Moore SM, Lucitti JL, Aghajanian A, Zhang H. Sex differences in the cerebral collateral circulation. *Translational stroke research*. 2017 Jun 1;8(3):273-83.
58. Hendrikse J, van Raamt AF, van der Graaf Y, Mali WP, van der Grond J. Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):184-9.
59. Liang F, Fukasaku K, Liu H, Takagi S. A computational model study of the influence of the anatomy of the circle of Willis on cerebral hyperperfusion following carotid artery surgery. *Biomedical engineering online*. 2011 Dec 1;10(1):84.
60. DeVault K, Gremaud PA, Novak V, Olufsen MS, Vernieres G, Zhao P. Blood flow in the circle of Willis: modeling and calibration. *Multiscale Modeling & Simulation*. 2008;7(2):888-909.
61. Bamford J, Sandercock PA, Dennis MS, Burn J, Warlow CP: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of brain infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521– 1526.

62. Alastruey JP, Parker KH, Peiró J, Byrd SM, Sherwin SJ. Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. *Journal of biomechanics*. 2007 Jan 1;40(8):1794-805.
63. Chen WC, Yen PS, Lee CC, Chen CC, Chang PY, Lee SK et al. Magnetic Resonance Angiographic Evaluation of Circle of Willis in General Population: A Morphologic Study in 507 Cases. *Chin J Radiol* 2004;29:223-229
64. Kapoor K, Singh B, Dewan IJ. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anatomical science international*. 2008 Jun 1;83(2):96-106.
65. Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, Seet RC, Chan BP, Ting E, Venketasubramanian N, Leow WK, Wakerley B, Kusama Y, Rathakrishnan R. Assessment of intracranial collaterals on CT angiography in anterior circulation acute ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2015 Feb 1;36(2):289-94.
66. van Seeters T, Hendrikse J, Biessels GJ, Velthuis BK, Mali WP, Kappelle LJ, van der Graaf Y, SMART Study Group. Completeness of the circle of Willis and risk of ischemic stroke in patients without cerebrovascular disease. *Neuroradiology*. 2015 Dec 1;57(12):1247-51.
67. Yu J, Xu N, Zhao Y, Yu J. Clinical importance of the anterior choroidal artery: a review of the literature. *International journal of medical sciences*. 2018;15(4):368.
68. Ois A, Cuadrado-Godia E, Solano A, Perich-Alsina X, Roquer J. Acute ischemic stroke in anterior choroidal artery territory. *Journal of the neurological sciences*. 2009 Jun 15;281(1-2):80-4.
69. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory Etiology and outcome patterns. *Neurology*. 1998 Feb 1;50(2):341-50.
70. Ng YS, Stein J, Ning M, Black-Schaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke*. 2007 Aug 1;38(8):2309-14.
71. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2009 Oct 1;8(10):949-58.

72. Kang SY, Kim JS. Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology*. 2008 Jun 10;70(24 Part 2):2386-93.
73. Dorňák T, Král M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Buřval S, Šaňák D, Zapletalová J, Antalíková K, Kaňovský P. Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *International Journal of Stroke*. 2015 Dec;10(8):1224-8.
74. Merwick Á, Werring D. Posterior circulation ischaemic stroke. *Bmj*. 2014 May 19;348.
75. Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Frontiers in neurology*. 2014 Apr 7;5:30.
76. Schulz UG, Fischer U. Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2017 Jan 1;88(1):45-53.
77. Kumral E, Bayulkem G, Akyol A, Yuntun N, Sirin H, Sagduyu A. Mesencephalic and associated posterior circulation infarcts. *Stroke*. 2002 Sep 1;33(9):2224-31.
78. Hwang DY, Silva GS, Furie KL, Greer DM. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct. *The Journal of emergency medicine*. 2012 May 1;42(5):559-65.
79. Brandt T, Steinke W, Thie A, Pessin MS, Caplan LR. Posterior Cerebral Artery Territory Infarcts: Clinical Features, Infarct Topography, Causes and Outcome. *Cerebrovascular Diseases*. 2000;10(3):170-82.
80. Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Basilar artery occlusive disease in the New England Medical Center posterior circulation registry. *Archives of Neurology*. 2004 Apr 1;61(4):496-504.
81. Strickland NH. PACS (picture archiving and communication systems): filmless radiology. *Archives of disease in childhood*. 2000 Jul 1;83(1):82-6.
82. Graham RN, Perriss RW, Scarsbrook AF. DICOM demystified: a review of digital file formats and their use in radiological practice. *Clinical radiology*. 2005 Nov 1;60(11):1133-40.

83. Nance Jr JW, Meenan C, Nagy PG. The future of the radiology information system. *American Journal of Roentgenology*. 2013 May;200(5):1064-70.
84. Sperber C, Karnath HO. Topography of acute stroke in a sample of 439 right brain damaged patients. *NeuroImage: Clinical*. 2016 Jan 1;10:124-8.
85. Caviness VS, Makris N, Montinaro E, Sahin NT, Bates JF, Schwamm L, Caplan D, Kennedy DN. Anatomy of stroke, part I: an MRI-based topographic and volumetric system of analysis. *Stroke*. 2002 Nov 1;33(11):2549-56.
86. Wang Y, Juliano JM, Liew SL, McKinney AM, Payabvash S. Stroke atlas of the brain: Voxel-wise density-based clustering of infarct lesions topographic distribution. *NeuroImage: Clinical*. 2019 Jan 1;24:101981.
87. Wu O, Cloonan L, Mocking SJ, Bouts MJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, Fitzpatrick K, Kanakis A, Schaefer PW, Rosand J, Furie KL. Role of acute lesion topography in initial ischemic stroke severity and long-term functional outcomes. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2438-44.
88. Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations?—Results of an anatomical study and review of literature. *BMC neurology*. 2006 Dec 1;6(1):22.
89. Macchi C, Catini C, Federico C, Gulisano M, Pacini P, Cecchi F, Corcos L, Brizzi E. Magnetic resonance angiographic evaluation of circulus arteriosus cerebri (circle of Willis): a morphologic study in 100 human healthy subjects. *Italian journal of anatomy and embryology= Archivio italiano di anatomia ed embriologia*. 1996;101(2):115-23.
90. Maaly MA, Ismail AA. Three dimensional magnetic resonance angiography of the circle of Willis: anatomical variations in general Egyptian population. *The Egyptian journal of radiology and nuclear medicine*. 2011 Dec 1;42(3-4):405-12.
91. Forgo B, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs DT, Szalontai L, Persely A, Hernyes A, Szily M, Littvay L, Medda E, Szabo A. Are the Variants of the circle of Willis determined by genetic or environmental factors? Results of a twin study and review of the literature. *Twin Research and Human Genetics*. 2018 Oct;21(5):384-93.

92. Makowicz G, Poniatowska R, Lusawa M. Variants of cerebral arteries - anterior circulation. *Pol J Radiol.* 2013;78(3):42-47
93. De Silva KR, Silva R, Gunasekera WL, Jayesekera RW. Prevalence of typical circle of Willis and the variation in the anterior communicating artery: A study of a Sri Lankan population. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2009 Jul;12(3):157.
94. El-Barhoun EN, Gledhill SR, Pitman AG. Circle of Willis artery diameters on MR angiography: an Australian reference database. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology.* 2009 Jun;53(3):248-60.
95. Hartkamp MJ, van der Grond J, van Everdingen KJ, Hillen B, Mali WP. Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography. *Stroke.* 1999 Dec;30(12):2671-8.
96. Jalali Kondori B, Azemati F, Dadseresht S. Magnetic Resonance Angiographic Study of Anatomic Variations of the Circle of Willis in a Population in Tehran. *Arch Iran Med.* 2017;20(4):235-239
97. Macchi C, Lova RM, Miniati B, et al. The circle of Willis in healthy older persons. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2002;43(6):887-890.
98. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Cloft HJ, et al. A prospective trial of 3T and 1.5T time-of-flight and contrast-enhanced MR angiography in the follow-up of coiled intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(5):912-918.
99. Battacharji S.K., Hutchison E.C., McCall A.J. The circle of Willis: the incidence of developmental abnormalities in normal and infarcted brains. *Brain* 1967;90:p.747-758.
100. Van Raamt A.F., Mali W., Van Laar P.J., Van der Graaf Y. The fetal variant of the circle of Willis and its influence on the cerebral collateral circulation. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:p.217-224.
101. Böcker W., Denk H., Heitz U. *Pathologie.* 3. Auflage. München: Urban&Fischer; 2004.
102. Fisher CM. The circle of Willis: Anatomical variations. *Vasc Dis* 1965;2:p.289-293.
103. Krabbe-Hartkamp M.J., van der Grond J., de Leeuw F.E., de Groot J.C., Algra A., Hillen B., et al. Circle of willis: Morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology* 1998;207:p.103-111.

104. He J., Liu H., Huang B., Chi C. Investigation of morphology and anatomic variations of circle of Willis and measurement of diameter of cerebral arteries by 3D-TOF angiography. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2007;24:p.39-44.
105. Waaijer A., van Leeuwen M.S., van der Worp H.B., Verhagen H.J., Mali W.P., Velthuis B.K. Anatomic variations in the circle of Willis in patients with symptomatic carotid artery stenosis assessed with multidetector row CT angiography. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:p.267-274.
106. Riggs H.E., Rupp C. Variation in form of circle of Willis. The relation of the variations to collateral circulation: anatomic analysis. *Arch Neurol* 1963;8:p.24-30.
107. El Khamlichi A., Azouzi M., Bellakhdar F., Ouhcein A., Lahlaidi A. Anatomic configuration of the circle of Willis in the adult studied by injection technics: Apropos of 100 brains. *Neurochirurgie* 1985;31:p.287-293.
108. Jongen J.C., Franke C.L., Ramos L.M., Wilmink J.T., van Gijn J. Direction of flow in posterior communicating artery on magnetic resonance angiography in patients with occipital lobe infarcts. *Stroke* 2004;35:p.104-108.
109. Lazorthes G., Gouaze A., Santini J.J., Salamon G. The arterial circle of the brain (circulus arteriosus cerebri). *Anatomia Clinica* 1979;1:p.241-257.
110. Chuang Y.M., Lin C.P., Wong H.F., Chang Y.J., Chang C.H. Chang T.Y. et al. A longitudinal observation of flow patterns in the circle of Willis one week after stenting for severe internal carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:p.572-578.
111. Moore, K., Dalley, A., & Agur, A. (2014). *Clinically orientated anatomy* (7th ed.). Baltimore, MD, Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
112. Standring, S., & Gray, H. (2016). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (41st ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
113. DeSilva, K. R. D., Silva, R., Amaratunga, D., Gunasekera, W. S. L., & Jayasekera, R. W. (2011). Types of the cerebral arterial circle (circle of Willis) in a Sri Lankan population. *BMC Neurology*, 11, 5.

114. Chuang, Y. M., Liu, C. Y., Pan, P. J., & Lin, C. P. (2008). Posterior communicating artery hypoplasia as a risk factor for acute ischemic stroke in the absence of carotid artery occlusion. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15, 1376–1381.
115. Hoksbergen, A. W. J., Legemate, D. A., Csiba, L., Csati, G., Siro, P., & Fulesdi, B. (2003). Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 16, 191–198.

11. ŽIVOTOPIS

Kristina Marušić, 09.05.1985, Osijek, Republika Hrvatska

E- mail: kristina_marusic@yahoo.com

LinkedIn: <https://www.linkedin.com/in/kristina-milanovic-radiology/?originalSubdomain=hr>

Adresa: Beč, Austrija

Obrazovanje

- Sveučilište J.J. Strossmayer - Medicinski fakultet Osijek 2006 – 2012 - doktor medicine
- Sveučilište u Zagrebu - Fakultet elektrotehnike i računarstva 2004 – 2011 Magistar znanosti elektrotehnike i informacijskih tehnologija
- Sveučilište J.J. Strossmayer - Medicinski fakultet Osijek 2014 – Trenutno - Poslijediplomski doktorski studij - Biomedicina i zdravstvo
- Sveučilište u Zagrebu - Medicinski fakultet Zagreb 2015 – 2020 - Poslijediplomski specijalistički studij - Klinička radiologija

Iskustvo

- Specijalist radiologije (OÄ) na Odsjeku za radiologiju - Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, 2022 – trenutno
- Sveučilište J.J. Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek 2013 – 2021 – Asistent profesora na Zavodu za anatomiju i neuroznanost
- Klinički centar Zagreb - Rebro 2020 – 2020 – specijalizant na Zavodu za Kliničku i intervencijsku radiologiju
- Sveučilište Jean Monet, Bolnički centar Nord 2016 – 2018 - specijalizant na Odjelu za Kliničku i intervencijsku radiologiju.

- KBC Osijek 2015 – 2020 - specijalizant radiologije na Zavodu za kliničku i intervencijsku radiologiju
- Zavod za javno zdravstvo i Klinički bolnički centar Osijek 2013 – 2014 - Pripravnik

Jezici

- Hrvatski, Engleski C2, Njemački C2, Francuski B2

Nagrade i priznanja

- Stipendija za obrazovanje Panarapskog radiološkog društva (PAIRS) 2019
- Stipendija francuske vlade za izvrsnost - doktorski studij - Veleposlanstvo Francuske, Ministarstvo obrazovanja Francuske i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH 2018 - 2019
- Stipendija francuske vlade za izvrsnost - stručno obrazovanje - Veleposlanstvo Francuske, Ministarstvo obrazovanja Francuske i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH 2014
- Dekanova nagrada za izvrsnost i predanost radu fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayer, Medicinski fakultet Osijek 2012
- Stručno usavršavanje i stipendija za doktorski rad i istraživački rad 2016 – 2018 - "Predilekcijska područja za razvoj ishemijskog moždanog udara prema anatomskim varijacijama intrakranijalnih krvnih žila" pod mentorstvom prof. Pierre Croasille i prof. Guy Fabrice Barrall, Sveučilište Jean Monnet, Odjel za radiologiju, St. Etienne, Francuska

Znanstveno i stručno usavršavanje

- Heart Workshop – Wien, AKH, 2023
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) - Medizin im Museum – Stroke, 2023
Austrijsko društvo za neurologiju – Medicina u muzeju – Ishemijski moždani udar
- Heart Workshop – Wien, AKH, 2022
- Usavršavanja iz radiologije u Klinici Ottakring kroz razdoblje 2022 -2023
- Predavač: PAIRS Neurointerventional radiology courses - Ujedinjeni Arapski Emirati, 2019

- ICE DINR - Organisation of Stroke network Egipat, 2019 Međunarodna konferencija za dijagnostičku i neurointervencijsku radiologiju
- Predavanje Festival znanosti 2018 - Sve boje našeg mozga - pedeset nijansi sive?
- Škola trombektomije, bolnica Gabriel Montpied, Clermont- Ferrand, Francuska 2019 - Seminar
- IC2knoW radionica Menthon St. Bernard - Lac d'Annecy, Francuska, 2018 - Seminar i radionica
- Neuroradiologija i neurokirurgija CHU Hospital Nord, Francuska, 2018. Predavanje i prikaz slučaja - Prikaz slučaja mladog pacijenta sa Claude Bernardovim sindromom povezanim s AVC i hipoplazijom lijeve ACI
- Radiološka slika srca CHU Hospital Nord, Francuska, 2018 - Seminar i radionica
- SFR - French Society of Radiology - Resident Education [CHU Hospital Nord, France, 2018 Predavanje - Nove metode snimanja u intervencijskoj osteo-artikularnoj radiologiji
- 3. Tečaj za dijagnostiku i liječenje spontanog intrakranijalnog krvarenja, Bolnica Sestara milosrdnica, Zagreb, 2018. Moderator na Zagrebačkoj školi endovaskularne i mikrovaskularne neurokirurgije
- SFR edukacija CHU Hospital Nord, Francuska, 2017 - Predavanje Moya Moya disease and Agenesis of ACI
- DES tečajevi Grenoble, Francuska, 2017 - Seminar o infekcijama bubrega
- DES tečajevi Grenoble, Francuska, 2017 - Snimanje modula prsnog koša, Seminar
- DES tečajevi Center Leon Berard, Lyon, 2017 Francuska Onkološka slika - Rak nazofarinksa, hipofarinksa i grkljana, Seminar
- SFR edukacija Center Leon Berard, Lyon, Francuska, 2017 Bilijarne intervencije , Seminar i radionica
- IDOR - Međunarodni dan radiologije CHU Hospital Nord, Francuska, 2017 - Hitna radiologija – Predavanje - Trauma glave i vrata

- ABC/WIN sastanci u Val d'Isereu, Val d'Isere, Francuska, 2017 - Svjetska federacija intervencijske i terapijske neuroradiologije
- IDOR - Međunarodni dan radiologije 2015 Osijek, Hrvatska, 2015 – Predavanje- Pedijatrijska radiologija - jučer, danas i sutra
- Visoko pedagoško obrazovanje u nastavi 2015 - Visoko pedagoško obrazovanje iz metodike i didaktike za asistente na Pedagoškom fakultetu Sveučilišta J.J. Strossmayer, Osijek
- Treći međunarodni kongres Europskog sveučilišta u Bosni i Hercegovini, Bosna i Hercegovina, 2015 – Predavanje - Organizacija medicinske pomoći u katastrofalno poplavljenim područjima
- World Federation of Neurosurgical Societies and the Southeast Europe Neurosurgical Dubrovnik, Hrvatska, 2015 - prezentacija i radionice
- Revident osiguravanja kvalitete u visokom obrazovanju 2013 – 2013 Agencija za znanost i visoko obrazovanje - AZVO, Hrvatska
- Edukacija u dijagnostici i liječenju raka dojke Sveučilište J.J. Strossmayer Osijek, Medicinski fakultet Osijek, 2014 - Seminar i radionica
- Stručno obrazovanje na Sveučilištu Jean Monnet, St.Etienne, Francuska – 2014 - odjel za anatomiju na CHU Nord i Odjel za ORL i cerviko-facijalnu i plastičnu kirurgiju u trajanju od šest mjeseci pod mentorstvom prof. Jean Michelle Prades
- Bolesnici s respiratornim bolestima u obiteljskoj medicini - Zagreb, Hrvatska, 2012 - Kontinuirana terapija kisikom za bolesnike s kroničnom plućnom bolešću, Predavanje
- Onkološka edukacija za liječnike opće prakse - Osijek, Hrvatska, 2012 - Izlaganje nagrađenih studenata
- ISABS Conference in Forensic, Anthropologic and Medical Genetics and Mayo - Bol - Brač, Hrvatska, 2011- Predavanja iz translacijske medicine
- VI ISABS konferencija – 2009 - Primjena projekta temeljena na ljudskom genomu u forenzičkoj antropologiji i individualiziranoj medicini

- Stručna razmjena na Iževskoj državnoj medicinskoj akademiji, Rusija 2008 - Odjel za neurologiju i neurokirurgiju

Znanstvena djelatnost

- Zlatar M, Kokot A, Vuletic LB, Masnec S, Kralj T, Perisa MM, Barisic I, Radic B, Milanovic K, Drmic D, Seiwerth S, Sikiric P. BPC 157 as a Therapy for Retinal Ischemia Induced by Retrobulbar Application of L-NAME in Rats. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 10;12:632295. doi: 10.3389/fphar.2021.632295. PMID: 34177567; PMCID: PMC8222724.
- Kolačko, Š.; Predović, J.; Kokot, A.; Bosnar, D.; Brzović-Šarić, V.; Šarić, B.; Balog, S.; Milanovic, K.; Ivastinovic, D. Do Gender, Age, Body Mass and Height Influence Eye Biometrical Properties in Young Adults? A Pilot Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 11719. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111719>.
- Mirković, Ivan; Kralj, Tamara; Lozić, Marin; Stambolija, Vasilije; Kovačević, Josip; Vrdoljak, Luka; Zlatar, Mirna; Milanović, Kristina; Drmić, Domagoj; Predović, Jurica et al. Pentadecapeptide BPC 157 Shortens Duration of Tetracaine- and Oxybuprocaine-Induced Corneal Anesthesia in Rats // *Acta clinica Croatica*, 59 (2020), 394-406 doi:10.20471/acc.2020.59.03.02

Znanstveni i stručni projekti

- Institucijski projekt - Medical faculty Osijek 2019 – Current "Relationship in biometric factors of the eye with body height, weight, age and gender in healthy presbiopic population" under doc.dr.sc. Antonio Kokot, dr.med.
- Istraživački internacionalni projekt - imaging at University Jean Monnet, France 2018 "Analyse d'IRM en neuroradiologie" and "Etude des variations anatomiques des artères intracrâniennes en IRM et de leur lien avec les AVC" IRBN312018/CHUSTE at Department of Radiology, Clinical Hospital University Nord, St.Etienne - under supervision of prof. Claire Boutet
- Research project at Izhevsk state medical academy, Russia 2008 „Pathogenesis, clinical and neurophysiological aspects of cranio-cerebral injury aftereffects under supervision of prof. Evgeny P. Kuznetsov and Natalia V. Komissarova

Izdavačka djelatnost

- Bolesnici s respiratornim bolestima u obiteljskoj medicini Godina izdanja: 2012 ISBN: ISSN: 1848-4158. Urednica : Biserka Bergman Marković i suradnici; poglavlje - Trajno liječenje kisikom bolesnika s kroničnom plućnom bolesti

Članstva

- Austrijsko radiološko društvo 2021 - danas
- Austrijska liječnička komora 2021 – danas
- Europsko društvo za kardiovaskularnu radiologiju 2019 - danas
- Hrvatsko društvo anatoma i morfologa 2018 – danas
- Uredništvo časopisa Journal of Neuroradiology 2018 – danas
- Hrvatsko društvo neuroradiologa 2016 – danas
- Hrvatsko društvo radiologa 2015 – danas
- Europsko radiološko društvo 2015 – danas
- Hrvatska liječnička komora 2013 – danas
- Lions Club 2008 – danas