

# Ishemijski moždani udar – činjenice i predrasude

## Stroke – Facts and Preconceptions

**HRVOJE BUDINČEVIĆ**

Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za neurologiju, Zagreb; Sveučilište J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet, Katedra za neurologiju i neurokirurgiju, Osijek

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Moždani udar je globalno vodeći uzrok tjelesne onesposobljenosti. Cilj je ovog rada prikazati osnove patofiziologije moždanog udara te ukazati na nove čimbenike rizika za razvoj moždanog udara i mjere koje su predviđene Europskim akcijskim planom za moždani udar. U patofiziologiji ove bolesti mozga je tromboza ili embolija koje dovode do smanjenog protoka krvi kroz žilu koja opskrbljuje određeni dio mozga gdje dolazi do razvoja infarkta. Ishemijska kaskada u konačnici dovodi do smrti stanica – neurona. U posljednje vrijeme prepoznati su novi čimbenici rizika za razvoj moždanog udara poput onečišćenja zraka, apneje u spavanju te stresa i depresije. Europski akcijski plan za moždani udar ima za cilj poboljšati cijeli put skrbi, od prevencije i ranog liječenja moždanog udara do potpore i njege nakon moždanog udara.

**KLJUČNE RIJEČI:** moždani udar, patofiziologija, čimbenici rizika, Europski akcijski plan za moždani udar

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Stroke is the global leading cause of physical disability. The aim of this paper is to present the basics of stroke pathophysiology and to highlight new risk factors for stroke development and the measures provided for in the Stroke Action Plan for Europe. The pathophysiology of this brain disease includes thrombosis or embolism that lead to reduced blood flow through the vessel that supplies a certain part of the brain where the infarction occurs. The ischemic cascade ultimately leads to cell death - neurons. Recently, new risk factors for the development of stroke such as air pollution, sleep apnea, stress and depression have been identified. The Stroke Action Plan for Europe aims to improve the whole pathway of care, from stroke prevention and early treatment, to post-stroke support and care.

**KEY WORDS:** stroke, pathophysiology, risk factors, Stroke Action Plan for Europe



### Uvod

Moždani udar vodeći je uzrok tjelesne onesposobljenosti u svijetu i u Europi (1). Procjenjuje se da svake godine više od milijun osoba u Europi doživi moždani udar, svake godine od posljedica moždanog udara umire 460 000 osoba, a gotovo 10 milijuna osoba živi s posljedicama moždanog udara (2). Unatoč prethodnim nastojanjima na području prevencije moždanog udara nije došlo do značajnijeg pada učestalosti ove bolesti mozga u proteklih desetak godina (3). Zemlje srednje Europe, a naročito istočne Europe i dalje pokazuju veću incidenciju ove bolesti naspram zemalja zapadne Europe (4). Procjenjuje se da će broj osoba koje žive s posljedicama moždanog udara porasti za 27 % u sljedećoj generaciji (2). Moždani udar uzrokuje velike zdravstvene troškove za državne proračune i društvo u cjelini (2). Troškovi povezani s moždanim udarom u Europi nedavno su procijenjeni na čak 60 milijardi eura, a predviđa se da će se do 2040. povećati na 86 milijardi eura, što je povećanje od 44 % (5).

Cilj je ovog rada prikazati osnove patofiziologije moždanog udara te ukazati na nove čimbenike rizika za razvoj moždanog udara i mjere koje su predviđene Europskim akcijskim planom za moždani udar.

### Osnove patofiziologije ishemijskoga moždanog udara

Ishemijski moždani udar uzrok je oko 85 % svih moždanih udara (6). Uslijed tromboze ili embolije nastupa poremećaj moždane cirkulacije što dovodi do smanjenja protoka u dijelu mozga zahvaćenog moždanim udarom (6). Razvoj ishemijske kaskade u „aerobnom“ tkivu mozga dovodi u konačnici do smrti moždanih stanica – neurona (7). Više patofizioloških procesa uključeno je u ishemijsku kaskadu, a najvažniji su: ekscitotoksičnost (s porastom intracelularnog kalcija i natrija), disfunkcija stanične membrane, oksidativni stres, razvoj edema i upalne reakcije (7). Pretpostavlja se da tipični pacijent gubi 1,9 milijuna neurona svake minute u ishemijskome moždanom udaru prednje cirkulacije ako se ne primijeni reperfuzijsko liječenje (8). Međutim, postoji velika varijabilnost u brzini propadanja neurona te se ona kreće od < 35 000 neurona u minuti (tzv. spori progresori) do 27 milijuna neurona u minuti (tzv. brzi progresori) (9). Brzina propadanja neurona obrnuto je proporcionalna s održivosti penumbre i direktno je proporcionalna s kvalitetom kolateralne cirkulacije (9).

### Prevenција ishemijskoga moždanog udara

U posljednja dva desetljeća postignut je značajan napredak

u liječenju ishemijskoga moždanog udara, prvenstveno kroz primjenu sistemske trombolize i mehaničke trombektomije u specijaliziranim jedinicama za liječenje moždanog udara (engl. *stroke unit*). Navedeni postupci značajno povećavaju vjerojatnost za dobar ishod (6). Međutim, činjenica je da se 90 % moždanih udara može spriječiti ako kontroliramo 10 čimbenika rizika na koje možemo utjecati, a to su tzv. modificirajući čimbenici rizika (10). Tih 10 čimbenika rizika su: 1. arterijska hipertenzija, 2. hiperlipidemija, 3. šećerna bolest, 4. fibrilacija atriya, 5. konzumacija alkohola, 6. pušenje, 7. neadekvatna prehrana, 8. neadekvatna tjelesna aktivnost (sjedilački način života), 9. pretilost, 10. stres i depresija (11).

## Stres i depresija

Donedavno stres i depresija nisu bili prihvaćeni kao bitan čimbenik za razvoj moždanog udara (11). U INTERSTROKE studiji pokazano je kako su stres i depresija potencijalno modificirajući čimbenici rizika za razvoj moždanog udara (11). Studija Everson-Rose i suradnika koja je uključila 6 749 odraslih osoba starijih od 45 godina bez kliničkih znakova kardiovaskularne bolesti na početku ispitivanja, pokazala je povezanost povećanog rizika za moždani udar i tranzitornu ishemijsku ataku, depresiju i kronični stres koji se ne mogu objasniti s tradicionalnim čimbenicima rizika, upalnim markerima i subkliničkom aterosklerozom (12). Osim kroničnog stresa i akutni stres značajno utječe na razvoj moždanog udara (13). U patofiziologiji stres može povećati rizik od moždanog udara zbog ekscitativne simpatomimetičke aktivnosti s neurovegetativnim učincima na krvni tlak, srčanu frekvenciju i ritam, endotel moždanih krvnih žila te može uzrokovati hiperkoagulabilnost (13). Kao potencijalni patofiziološki mehanizam navodi se i utjecaj stresa na poremećaj imunološkog sustava koji se u akutnom stresu može očitovati kao leukocitoza, povećanje kemokina, interleukina-8 i proupalnog citokina – *Tumor necrosis factor – alpha* (13). Poznato je da je u stanjima stresa povećana razina kortizola koji je imunosupresivni hormon, a dolazi i do poremećaja hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi. Također, mogu se povisiti razine D-dimera, fibrinogena i stvaranja fibrina. Dodatno je stresom uzrokovana reaktivnost krvnog tlaka povezana s prisustvom tihih moždanih udara (13). Oscilacije krvnog tlaka kao reakcije na akutni stres s posljedičnom simpatomimetičkom reaktivnošću može dovesti do ubrzavanja ateroskleroze, zadebljanja intime i medije te razvoja moždanog udara (13). Osim toga poznato je da je psihološki stres povezan s endotelnom disfunkcijom, odnosno oštećenjem, što je pokazano u ispitivanjima osoba s posttraumatskim stresnim poremećajem (14). Dodatno mentalni stres značajno utječe na srčane elektrofiziološke karakteristike – tako da je akutni i kronični stres povezan s razvojem fibrilacije atriya (15).

## Apneja u snu

Jedan od „novijih“ čimbenika rizika za moždani udar je i apneja u snu/spavanju za koju je otprije poznata povezanost s arterijskom hipertenzijom (16). Apneja u snu povezuje se i s većom učestalosti ponovljenoga moždanog udara i lošijim ishodom nakon moždanog udara te povećanim mortalitetom (16). Apneja u spavanju karakterizirana je prestankom disanja i smanjenjem protoka zraka kroz dišne putove (17). Težina apneje procjenjuje se apneja-hipopneja indeksom (AHI) kojim se identificiraju navedeni respiratorni događaji po satu (17). Studije su pokazale da se u osoba muškog spola rizik od moždanog udara povećava za 6 % ako osoba ima blagu ili umjerenu apneju u snu (AHI 5 – 25), dok se u osoba ženskog spola rizik povećava u slučaju teškog oblika apneje u snu (AHI > 25) (18, 19). Opservacijske studije i randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala su da se u osoba s apnejom u snu kod kojih se primjenjuje CPAP (engl. *Continuous positive airway pressure*) uređaj smanjuje rizik od ishemijskoga moždanog udara (6). Posljednja metaanaliza nije pokazala da je taj učinak statistički značajan (20). Drugi poremećaji spavanja poput centralne apneje u snu, opstruktivnoga hipoventilacijskog sindroma, parasomnije, povećane dnevne pospanosti, sindroma nemirnih nogu i periodičkih pokreta udovima u snu također se u posljednje vrijeme povezuju s povećanjem rizika od razvoja moždanog udara (6).

## Onečišćenje zraka

U posljednje vrijeme sve se više naglašava utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj moždanog udara, a važnu ulogu u tome ima onečišćenje zraka, osobito u zemljama u razvoju (21, 22). Učinci onečišćenja zraka na cerebrovaskularne bolesti mogu biti kratkotrajni i dugotrajni (21). Mnoge su studije potvrdile povezanost kratkotrajne izloženosti povećanoj koncentraciji lebdećih čestica i povećanog rizika od moždanog udara (21). Posebna se pozornost usmjerava na povezanost dugotrajne izloženosti (nekoliko tjedana) onečišćenom zraku i incidencije moždanog udara (23, 24). Nedavna metaanaliza iz 2019. pokazala je statistički značajnu povezanost dugotrajne izloženosti onečišćenom zraku i veličine lebdećih čestica s razvojem moždanog udara. Međutim, to nije potvrđeno kada su se zasebno analizirali ishemijski i hemoragijski moždani udari (25). Osnovu patofiziološkog mehanizma čini lokalna upalna reakcija nakon udisanja onečišćenih lebdećih čestica s izlučivanjem pro-upalnih i pro-oksidativnih medijatora, dok u sistemske cirkulaciji dolazi do oksidativnih reakcija koje dovode do endotelne disfunkcije (26). Kratkotrajno izlaganje onečišćenom zraku dovodi do povećanja markera vulnerabilnosti plaka – prvenstveno povećanjem razine matriks metaloproteinaza s povećanjem sistemskoga upalnog odgovora i trombogenosti (27). Dugotrajna izloženost onečišćenom zraku dovodi do ubrzane progresije ateroskleroze radi oksidativnog stresa i sistemske upale (26). Ovi meha-

nizmi mogu dodatno pogoršati pretilost i šećernu bolest, što također povećava rizik od moždanog udara (28). S druge strane, kratkotrajno i dugotrajno izlaganje onečišćenom zraku utječe na zahvaćanje autonomnoga živčanog sustava s posljedičnim povećanjem vaskularnog otpora, arterijske hipertenzije i razvoja aritmija, a same onečišćene čestice – nanopartikli i plinoviti polutanti – mogu lokalno inducirati upalnu reakciju i oštećenje neurona (29).

## Europski akcijski plan za moždani udar

Dvije europske krovne organizacije iz područja moždanog udara: Europska organizacija za moždani udar (*European Stroke Organisation*) i Europski savez za moždani udar (*Stroke Alliance for Europe*) pripremile su Europski akcijski plan za moždani udar (30). Europski akcijski plan slijedi i nadopunjuje dvije prethodne Deklaracije iz Helsingborge koje su pružile ključnu platformu za poboljšanje skrbi o moždanom udaru diljem Europe (31, 32).

Cilj Europskoga akcijskog plana za moždani udar je poboljšati cijeli put skrbi, od prevencije i ranog liječenja moždanog udara do potpore i njege nakon moždanog udara (30). Sveobuhvatni ciljevi Europskoga akcijskog plana za moždani udar su:

1. smanjiti broj moždanih udara u Europi za 10 %
2. liječiti više od 90 % osoba s moždanim udarom u specijaliziranoj jedinici za liječenje moždanog udara kao prvom razinom skrbi

3. imati nacionalne planove za moždani udar koji uključuju cijeli lanac skrbi od primarne prevencije do života nakon moždanog udara

4. u potpunosti provesti nacionalne strategije za multisektorske intervencije javnog zdravstva u cilju promicanja i olakšavanja zdravog načina života te kako bi se smanjili okolišni, socioekonomski i obrazovni čimbenici koji povećavaju rizik od moždanog udara (30).

Europski akcijski plan za moždani udar obuhvaća 7 domena:

1. primarnu prevenciju
2. organizaciju službe za moždani udar
3. zbrinjavanje akutnoga moždanog udara
4. sekundarnu prevenciju
5. rehabilitaciju
6. evaluaciju ishoda i poboljšanje kvalitete
7. život nakon moždanog udara.

Svaka od ovih domena ima ciljeve koji su zadani za ostvarenje do 2030., što je prikazano u tablici 1. (30).

## Zaključak

Poznavanjem patofiziologije ishemijskoga moždanog udara te sveobuhvatnim pristupom i djelovanjem i na „novije“ čimbenike rizika moguće je utjecati na poboljšanje prevencije, liječenja i rehabilitacije ove bolesti. Provedbom Europskoga akcijskog plana za moždani udar mogu se poboljšati ishodi za pacijente i njegovatelje te se mogu smanjiti troškovi posljedica moždanog udara u svim europskim zemljama.

TABLICA 1. Europski akcijski plan za moždani udar u 7 domena

DOMENA	CILJEVI
Primarna prevencija	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Univerzalni pristup primarnoj prevenciji kroz poboljšano i bolje personalizirano predviđanje rizika.</li> <li>2. Implementirati zakonodavstvo i nacionalne strategije za višesektorske javnozdravstvene intervencije koje se bave prevladavajućim čimbenicima rizika za moždani udar promicanjem, educiranjem i zagovaranjem zdravog načina života te smanjenjem okolišnih, socioekonomskih i obrazovnih odrednica.</li> <li>3. Omogućiti programe probira i liječenja čimbenika rizika temeljene na dokazima.</li> <li>4. Otkriti, liječiti i kontrolirati visoki krvni tlak u 80 % osoba s hipertenzijom.</li> </ol>
Organizacija službe za moždani udar	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uspostaviti stručno društvo i organizaciju koja podupire borbu protiv moždanog udara u svakoj zemlji, koja usko surađuje s odgovornim tijelom u svrhu razvoja, provedbe i nadzora nacionalnog plana za moždani udar.</li> <li>2. Oblikovati nacionalni plan skrbi o moždanom udaru temeljen na dokazima procesa – praksi koje pokrivaju cijeli lanac skrbi – kako bi se osigurala jednaka skrb o moždanom udaru bez obzira na karakteristike pacijenta, regiju i vrijeme hospitalizacije.</li> <li>3. Zbrinjavanje i pružanje skrbi od strane stručnog osoblja i timova, planiranje učinkovitog zapošljavanja i obuke kao dijela nacionalnog plana za moždani udar.</li> <li>4. Redovita akreditacija i nadzor svih jedinica za liječenje moždanog udara i ostalih organizacijskih jedinica koje skrbe o moždanom udaru radi poboljšanja kvalitete.</li> </ol>
Zbrinjavanje akutnoga moždanog udara	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &gt; 90 % pacijenata s moždanim udarom liječiti u jedinicama za liječenje moždanog udara kao prvoj razini skrbi.</li> <li>2. Omogućiti rekanalizacijsku terapiju za bar 95 % osoba koje ispunjavaju uvjete.</li> <li>3. Smanjiti prosječno (medijan) <i>door-to-needle</i> vrijeme na kraće od 120 minuta za intravensku trombolizu, a razdoblje od početka simptoma do reperfuzije na kraće od 200 minuta za endovaskularno liječenje.</li> <li>4. Povećati stope intravenske trombolize (IVT) na &gt; 15 %, a stope endovaskularnog liječenja (EVT) na &gt; 5 % ukupnog broja oboljelih.</li> <li>5. Smanjiti stope smrtnosti tijekom prvog mjeseca na manje od 25 % za intracerebralna i subarahnoidalna krvarenja te povećati stope dobrih funkcionalnih ishoda na više od 50 %.</li> </ol>
Sekundarna prevencija	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uključiti mjere sekundarne prevencije u nacionalne planove u borbi protiv moždanog udara s daljnjim praćenjem u primarnoj zaštiti i lokalnoj zajednici.</li> <li>2. Omogućiti da najmanje 90 % populacije koja je preboljela moždani udar bude pregledano od specijalista za moždane udare i ima dostupne mjere sekundarne prevencije (pretrage i liječenje).</li> <li>3. Omogućiti pristup ključnim modalitetima dijagnostike: CT (ili MR) mozga, ultrazvuk karotidnih arterija, elektrokardiogram (EKG), holter-EKG (24 h), ehokardiografija (transtorakalna i transezofagealna), krvni testovi (lipidogram, šećer u krvi, HbA1c i drugi potrebni testovi).</li> <li>4. Omogućiti pristup ključnim preventivnim strategijama: savjetima o načinu života, lijekovima za snižavanje krvnog tlaka i lipida, antiagregacijskim i antikoagulantnim lijekovima, oralnim hipoglikemijskim lijekovima i inzulinu, karotidnoj endarterektomiji i zatvaranju PFO-a (otvorenog foramena ovale).</li> </ol>
Rehabilitacija	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jamčiti da najmanje 90 % stanovništva ima pristup ranoj rehabilitaciji unutar jedinice za liječenje moždanog udara.</li> <li>2. Pružiti rano podržani otpust (<i>early supported discharge</i>) za barem 20 % osoba koje su preživjele moždani udar.</li> <li>3. Nuditi sportske programe svim oboljelima od moždanog udara koji žive u zajednici.</li> <li>4. Pružiti dokumentirani pisani plan za rehabilitaciju u zajednici i podršku samostalnom zbrinjavanju za sve pacijente s moždanim udarom koji imaju zaostale smetnje pri otpustu iz bolnice.</li> <li>5. Omogućiti da svi pacijenti s moždanim udarom i njegovatelji imaju pregled rehabilitacijskih i drugih potreba 3 do 6 mjeseci nakon moždanog udara, a potom jednom godišnje.</li> </ol>

DOMENA	CILJEVI
Evaluacija ishoda i poboljšanje kvalitete	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Razviti ili ažurirati europske smjernice za zbrinjavanje akutnoga moždanog udara, dugoročnu rehabilitaciju i prevenciju.</li> <li>2. Definirati zajednički skup podataka koji pokriva temeljne mjere kvalitete skrbi za moždani udar kako bi se omogućile precizne međunarodne usporedbe skrbi u bolnici i zajednici.</li> <li>3. Imenovati osobu koja bi bila odgovorna za poboljšanje kvalitete skrbi o moždanom udaru u svakoj zemlji ili regiji.</li> <li>4. Uspostaviti sustave na nacionalnoj i regionalnoj razini za procjenu i akreditaciju kliničkih usluga za moždani udar, pružanje ravnopravne podrške za poboljšanje kvalitete i redovito javno objavljivanje podataka nadzora.</li> <li>5. Prikupljati rezultate prijavljene od pacijenata te dugoročne rezultate ishoda koji pokrivaju bolničku skrb i skrb u zajednici.</li> </ol>
Život nakon moždanog udara	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imenovati na državnoj razini pojedince ili timove odgovorne za unaprjeđenje života nakon moždanog udara i osigurati da nacionalni planovi/programi za borbu protiv moždanog udara uključuju dugoročne i neobuhvaćene potrebe preživjelih i njihovih obitelji. Postaviti minimalne standarde za ono što bi svaka osoba koja je preživjela moždani udar trebala primiti neovisno o mjestu gdje živi.</li> <li>2. Ozakoniti sudjelovanje osoba koje su preživjele moždani udar i njegovatelja kao i njihovih udruga u identificiranju problema i rješenja kako bi se omogućio razvoj najboljih praksi i podrška pacijentima.</li> <li>3. Uspostaviti podršku osobama koje su preživjele moždani udar putem nacionalnih planova za zbrinjavanje moždanog udara, bez obzira na mjesto prebivališta i socioekonomski status.</li> <li>4. Kroz podršku organizacijama koje podupiru borbu protiv moždanog udara osigurati podršku samoupravljanju i grupama podrške osobama koje su preživjele moždani udar i njihovim obiteljima.</li> <li>5. Podržati implementaciju digitalno utemeljenih sustava samopomoći od moždanog udara.</li> </ol>

## LITERATURA

1. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV i sur; GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology* 2015;45(3):203–14. DOI:10.1159/000441103.
2. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* 2020;51(8):2418–27. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.029606.
3. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ i sur. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386(10009):2145–91. DOI:10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
4. Budincevic H, Tiu C, Bereczki D i sur; CEES Working Group. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2015;10 Suppl A100:125–7. DOI: 10.1111/ij.s.12575.
5. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J* 2020;5(1):17–25. DOI: 10.1177/2396987319883160.
6. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>. Datum pristupa: 22. 2. 2022.
7. Budincevic H, Jurlina H, Bielen I. Neuroprotekcija u ishemijskom moždanom udaru. *Neurol Croat* 2010;59(3-4):127–36.
8. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006;37(1):263–6. DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
9. Desai SM, Rocha M, Jovin TG, Jadhav AP. High Variability in Neuronal Loss. *Stroke* 2019;50(1):34–7. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023499.
10. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472–95. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
11. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S i sur; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2. DOI
12. Everson-Rose SA, Roetker NS, Lutsey PL i sur. Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2014;45(8):2318–23. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.004815
13. Kotłęga D, Gołąb-Janowska M, Masztalewicz M, Ciećwież S, Nowacki P. The emotional stress and risk of ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(4):265–70. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.03.006. DOI
14. Boscarino JA, Chang J. Electrocardiogram abnormalities among men with stress-related psychiatric disorders: implications for coronary heart disease and clinical research. *Ann Behav Med* 1999;21(3):227–34. DOI: 10.1007/BF02884839..DOI
15. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace* 2005;7(3):211–20. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.02.006. DOI

16. Parasram M, Segal AZ. Sleep Disorders and Stroke: Does Treatment of Obstructive Sleep Apnea Decrease Risk of Ischemic Stroke? *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(7):29. DOI: 10.1007/s11940-019-0575-0. DOI
17. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416. DOI6
18. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034–41. DOI:10.1056/NEJMoa043104.
19. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ i sur. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):269–77. DOI:10.1164/rccm.200911-1746OC.
20. da Silva Paulitsch F, Zhang L. Continuous positive airway pressure for adults with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med* 2019;54:28–34. DOI:10.1016/j.sleep.2018.09.030.
21. Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planetary Health* 2021;5(8):e542–e52. DOI:10.1016/S2542-5196(21)00145-5
22. Demarin V, Morovic S, Derke F. Air Pollution: a New Risk Factor for Developing Stroke. *RAD CASA - Medical Sciences* 2019;540=48-49:51–7. DOI: 10.21857/mzvktz3n9
23. Huang K, Yang X, Liang F i sur. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Hypertension Incidence in China. *Hypertension* 2019;73(6):1195–201. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12666.
24. Amini H, Dehlendorff C, Lim YH i sur. Long-term exposure to air pollution and stroke incidence: A Danish Nurse cohort study. *Environ Int* 2020;142:105891. DOI:10.1016/j.envint.2020.105891.
25. Yuan S, Wang J, Jiang Q i sur. Long-term exposure to PM2.5 and stroke: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2019;177:108587. DOI:10.1016/j.envres.2019.108587.
26. Munzel T, Gori T, Al-Kindi S i sur. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J* 2018;39(38):3543–50. DOI:10.1093/eurheartj/ehy481.
27. Xu H, Wang T, Liu S i sur. Extreme Levels of Air Pollution Associated With Changes in Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Vulnerability and Thrombogenicity in Healthy Adults. *Circ Res* 2019;124(5):e30–e43. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313948.
28. Li Y, Xu L, Shan Z, Teng W, Han C. Association between air pollution and type 2 diabetes: an updated review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:2042018819897046. DOI:10.1177/2042018819897046.
29. Hahad O, Lelieveld J, Birklein F, Lieb K, Daiber A, Münzel T. Ambient Air Pollution Increases the Risk of Cerebrovascular and Neuropsychiatric Disorders through Induction of Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2020;21(12). DOI:10.3390/ijms21124306.
30. Norrving B, Barrick J, Davalos A i sur. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J* 2018;3(4):309–36. DOI:10.1177/2396987318808719.
31. Aboderin I, Venables G. Stroke management in Europe. *Pan European Consensus Meeting on Stroke Management. J Intern Med* 1996;240(4):173–80. DOI:10.1046/j.1365-2796.1996.39861000.x.
32. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(2-3):231–41. DOI: 10.1159/000097646.DOI

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Hrvoje Budinčević, dr. med.  
Klinička bolnica „Sveti Duh“  
Klinika za neurologiju  
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb  
e-mail: hbudincevic@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

15. siječnja 2022./January 15, 2022

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

22. veljače 2022./February 22, 2022

