

Najnovije spoznaje u prevenciji, dijagnostici i liječenju moždanog udara u starijih osoba

The Latest Knowledge About the Prevention, Diagnosis and Treatment of Stroke in the Elderly

Vida Demarin

Klinika za neurologiju

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 29

Sažetak Moždani udar velik je medicinski i socijalni problem. Kako pučanstvo stari, predvidivo je da će se broj moždanih udara povećavati. Prevencija je još uvijek najbolji pristup moždanom udaru; preventivni programi snižavaju učestalost moždanog udara. Dijagnostička obrada koja uključuje slikovne metode nužna je za primjenu adekvatne terapije. Prevencija, dijagnostika, terapija i rehabilitacija moždanog udara značajno napreduju posljednjih godina. Moždani je udar hitno stanje koje zahtijeva zbrinjavanje bolesnika u specijaliziranim jedinicama za liječenje moždanog udara koje značajno smanjuju smrtnost i invalidnost.

Gljučne riječi: moždani udar, dijagnostika, liječenje, rehabilitacija, prevencija

Summary Stroke is a major public-health problem worldwide. As the population grows older, the number of strokes will increase. Prevention is still the best approach to stroke. Prevention programmes reduce the incidence of stroke. Diagnostic evaluation that requires brain imaging is essential for adequate therapy. A considerable progress has been made over the last few years in the prevention, diagnosis and treatment of acute stroke. Stroke is an emergency requiring treatment in specialized stroke units that significantly decrease mortality and disability.

Key words: stroke, diagnosis, treatment, rehabilitation, prevention

Moždani udar označava klinički sindrom naglo nastaloga fokalnoga (ili globalnog u slučaju subarahnoidalne hemoragije) neurološkog deficita koji traje dulje od 24 sata, a uzrokovan je poremećajem moždane cirkulacije (1-5).

Moždani udar uzrokuje oštećenje moždanih struktura nastalih uslijed okluzije arterije s posljedičnom ishemijskom pripadajućega opskrbnog teritorija žile ili pak uslijed prsnuća žile, kada se krv izlije u moždani parenhim. Oko 85% moždanih udara čine ishemijski moždani udari, a ostalih 15% uzrokovano je hemoragijom. Čak i s najboljom mogućom njegom, moždani udar uzrokuje smrt u oko trećine bolesnika; trećina bolesnika ostaje ovisna o tuđoj pomoći, a tek trećina ih se oporavi (5-7).

Moždani udar je među prva tri uzroka smrtnosti u svijetu, prvi uzrok invalidnosti i značajan uzrok demencije i depresije. U Republici Hrvatskoj moždani udar je posljednjih godina vodeći uzrok smrtnosti i vodeći uzrok invalidnosti (7). Analiza po dobi pokazuje da broj umrlih i dobnost specifične stope smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti rastu s dobi, a izrazitiji porast bilježi se poslije 50. godine života. Stoga je moždani udar velik problem u starijoj

životnoj dobi. Stanovništvo Hrvatske postaje sve starije, u ukupnom pučanstvu raste apsolutan broj i postotak starijih ljudi. Budući da učestalost moždanog udara značajno raste s porastom životne dobi, za očekivati je kako će se učestalost moždanog udara povećavati (8-11).

Posljedice moždanog udara uključuju oduzetost i nepokretnost, demenciju, depresiju, smetnje govora, nesigurnost u hod i sklonost padovima s posljedičnim frakturama. Stoga je moždani udar čest uzrok smanjivanja funkcionalne sposobnosti, onesposobljenosti i ovisnosti starijih ljudi o tuđoj pomoći, kao i povećane potrebe za bolničkim liječenjem (4, 5, 8, 9).

U razvijenim zemljama bilježi se pad smrtnosti od moždanog udara tijekom sedamdesetih i osamdesetih godina otprilike za polovicu, dok ovaj trend nije zabilježen u zemljama u razvoju i tranzicijskim zemljama. Naprotiv, u većini ovih zemalja vidljiv je porast incidencije moždanog udara (11-13). Preventivne mjere imaju važnu ulogu u smanjenju incidencije i sprečavanju "epidemije" moždanog udara, za koju se pretpostavlja da bi mogla zahvatiti manje razvijene zemlje u kojima populacija stari i usvaja način života koji

prevladava u razvijenim zemljama. S obzirom na to da su razvijene zemlje provodile oštru kampanju preventivnih mjera, uspjeh u padu incidencije moždanog udara pripisuje se upravo ovim poduzetim akcijama u široj populaciji. Preventivne akcije sastojale su se u propagiranju zdravoga načina života, odnosno u promjeni nezdravih životnih navika (14, 15). Oštre kampanje vođene su protiv pušenja, u kojima su se naglašavale štetne posljedice za zdravlje u cjelini. Također, nastojalo se u općoj populaciji smanjiti druge čimbenike rizika poput hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije, alkoholizma. Potrebno je naglasiti da je prevencija rizičnih čimbenika za moždani udar značajna i u starijoj životnoj dobi kako bi se zadržala kvaliteta življenja i osigurala vitalnost u starijih osoba (8-10).

Prevencija moždanog udara

Prevencija je i dalje najbolji pristup moždanom udaru. Cilj prevencije jest smanjiti rizik od nastanka moždanog udara djelovanjem na čimbenike rizika (4-6, 15) Najčešći čimbenici rizika uključuju hipertenziju, povišene vrijednosti lipida u serumu, infarkt miokarda, atrijsku fibrilaciju i karotidnu stenozu, šećernu bolest, pušenje i konzumiranje alkohola, neprimjerenu prehranu te smanjenu tjelesnu aktivnost. Međutim, u posljednje vrijeme sve se više pažnje posvećuje novim čimbenicima rizika za nastanak moždanog udara, kao što su frakcije lipida, subklinička karotidna bolest, zadržavanje intime i medije karotidnih arterija, povećani indeks tjelesne mase, povećani omjer struk/bokovi, infekcije i upale, hiperhomocisteinemija, genetski čimbenici jer, klasičnim se čimbenicima rizika ne može objasniti nastanak velikog broja moždanih udara.

Unatoč napretku u području akutne terapije moždanog udara, prevencija i dalje predstavlja najbolji pristup moždanom udaru. Preventivne akcije mogu se temeljiti na "masovnom pristupu" naglašavajući promjenu nezdravoga u zdrav način života. Ovo uključuje adekvatnu prehranu sa smanjenim unosom soli, zasićenih masti i kolesterola, prestanak pušenja, smanjenje ekscitativnog pijenja alkohola, povećanje tjelesne aktivnosti. Masovnim pristupom moguće je postići umjereno smanjivanje čimbenika rizika u cijeloj populaciji. Za provedbu masovnog pristupa nužno je potrebna edukacija stanovništva kroz suradnju sa sredstvima masovnog priopćavanja – novine, radio, televizija, zakonodavne i ekonomske mjere (16-20) i sl..

"Visokorizični" pristup temelji se na identifikaciji osoba u zajednici koje imaju visok rizik za nastanak moždanog udara i zatim smanjivanje njihovih čimbenika rizika, što najčešće zahtijeva liječenje. U praksi se najčešće primjenjuju oba pristupa prevenciji moždanog udara – i masovni i visokorizični pristup – na ovaj način postižu se najbolji rezultati.

Temeljem podataka dobivenih opservacijskim epidemiološkim studijama i podataka iz kontroliranih kliničkih pokusa dokazano je da su razne okolnosti, stanja, ponašanja, životne navike i bolesti značajno povezani s incidencijom moždanog udara, koje se stoga nazivaju čimbenicima rizika za nastanak moždanog udara (2, 4, 5, 21, 22).

Većina danas poznatih i priznatih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Rizični čimbenici za nastanak moždanog udara

NA KOJE SE NE MOŽE UTJECATI
Dob
Spol
Rasa
Naslijeđe
Moždani udar u obiteljskoj anamnezi
Podatak o prethodnom moždanom udaru i/ili prethodnim tranzitornim ishemijskim atacima
NA KOJE SE MOŽE UTJECATI
Povezani sa stilom/načinom življenja
Pušenje
Alkoholizam
Zloraba droga
Tjelesna neaktivnost i gojaznost
Nezdrava prehrana
Stres
Upotreba oralnih kontraceptiva
Bolesti i bolesna stanja
Hipertenzija
Srčane bolesti
• fibrilacija atrijska i ostale srčane aritmije
• bolesti srčanih zalistaka
• kardiomiopatija
• opsežni infarkt miokarda
• endokarditis
• aneurizma srca
• otvoren foramen ovale
• hipertrofija lijeve klijetke
TIA (tranzitorna ishemijska ataka)
Značajna stenozna karotidnih arterija (stenozna >75% lumena)
Povišen kolesterol
Diabetes mellitus
Hiperhomocisteinemija
Hiperkoagulabilnost
Povišen hematokrit i stanja hiperviskoznosti krvi
Vaskulitisi

Čimbenici rizika za nastanak moždanog udara na koje se ne može utjecati

Dob je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara. Poznato je kako nakon šezdesete godine života rizik za nastanak moždanog udara raste otprilike 10% sa svakim sljedećim desetljećem starosti (23).

Prema epidemiološkim podacima iz 2001. godine, hrvatsko pučanstvo se ubraja u staru populaciju. Udio starijih od 65 godina u ukupnome pučanstvu iznosio je 15,6% prema popisu stanovništva iz 2001. godine, dok je 1991. godine iznosio 11,6%. Ovi demografski pokazatelji važni su i stoga što se može očekivati i porast incidencije i prevalencije bolesti karakterističnih za osobe starije dobne skupine, u što se ubraja i moždani udar (8-11).

Poznato je da su muškarci skloniji nastanku moždanog udara u generativnoj životnoj dobi. Međutim, nakon menopauze, rizik nastanka moždanog udara raste u ženskoj populaciji. Ova činjenica, kao i podatak kako je prosječni životni vijek žena duži, dovodi do pojave da u starijoj životnoj dobi u apsolutnom broju ima više žena s moždanim udarom.

Podatak o moždanom udaru u obiteljskoj anamnezi i/ili podatak o preboljelomu moždanom udaru ili tranzitornom ishemijskom ataku u osobnoj anamnezi značajno podižu sklonost nastanku moždanog udara u bolesnika. Osobe s preboljelom TIA-om ili moždanim udarom češće zadobivaju ponovni moždani udar.

U bolesnika koji su već imali tranzitornu ishemičku ataku ili ishemijski moždani udar, randomizirani kontrolirani pokusi pokazali su vrijednost upotrebe antiagregacijskih lijekova (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, tiklopidin i kombinacije acetilsalicilne kiseline i dipiridamola) u sekundarnoj prevenciji moždanog udara.

Nasljedni čimbenici

Posljednjih godina opisana je povezanost određenih gena i moždanog udara. Tako je opisana povezanost gena za fosfodiesterazu 4D i ishemijskoga moždanog udara u islandskoj populaciji. Mutacije 4 nukleotida u proteinu koji aktivira 5-lipoksigenazu povećavaju rizik nastanka moždanog udara dvostruko. Također, polimorfizmi gena za ciklooksigenazu-2, za LDL-receptor, za endotelnu sintetazu dušičnog oksida (eNOS), za serumsku paraoksonazu i za glikoprotein III.a receptora povezani su s rizikom nastanka ishemijskoga moždanog udara.

Čimbenici rizika za nastanak moždanog udara na koje se može utjecati

Povezani sa stilom življenja

Pušenje – Pušenje cigareta značajno pridonosi učestalosti moždanog udara. Metaanaliza 32 studije pokazala je kako pušenje povisuje rizik nastanka moždanog udara za 50%. Također, pokazana je ovisnost o dozi: rizik nastanka moždanog udara povećava se s brojem popušanih cigareta (24). Prestanak pušenja povezan je s brzim smanjivanjem rizika nastanka moždanog udara; Framinghamska studija pokazala je da se nakon pet godina nepušenja rizik nastanka moždanog udara izjednačava s rizikom nepušača (25).

Tjelesna neaktivnost i pretilost – U Framinghamskoj studiji pokazana je negativna povezanost tjelesne aktivnosti i učestalosti moždanog udara u muškoj populaciji (25). Novi-

ja istraživanja pokazuju kako je povećana tjelesna aktivnost povezana sa smanjivanjem rizika moždanog udara i u žena. Smatra se da je povoljan učinak povećane tjelesne aktivnosti na snižavanje rizika za nastanak moždanog udara posljedica učinka na snižavanje povišenih vrijedosti tlaka, smanjivanje tjelesne težine i poboljšanja tolerancije glukoze. Također, povećana tjelesna aktivnost dovodi do povišenja HDL-kolesterola i snižavanja LDL-kolesterola te do promocije zdravoga načina življenja.

Indeks tjelesne mase te opseg struk/bokovi – Indeks tjelesne mase (ITM) može se izračunati kada se podijeli tjelesna težina s površinom tijela i predstavlja čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. U usporedbi s nižim vrijednostima ITM-a od 20 do 22,49 kg/m², muškarci s ITM-om većim od 30,0 kg/m² imali su povišen rizik za nastanak svih vrsta moždanog udara za 1,93 puta, a za ishemijski moždani udar 1,78 puta.

S druge pak strane, omjer struk/bokovi predstavlja lokalnu pretilost koja je povezana s povećanim rizikom nastanka moždanog udara. Rizik je proporcionalan povećanju omjera. Omjer struk/bokovi različit je za muškarce i žene, a povezan je sa stresom i starosnom dobi. Rizik nastanka moždanog udara s povećanjem omjera struk/bokovi povećava se i do 3 puta.

Alkohol - Zloraba alkohola svakako predstavlja značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Naša istraživanja pokazala su da su krvne žile alkoholičara prosječno deset godina starije od biološke starosti istoga. Međutim, pijenje malih količina alkohola (do dva pića dnevno) povezano je sa snižavanjem rizika za nastanak ishemijskoga moždanog udara. Postoje podaci kako je najbolje uzimanje jedne čaše crnog vina dnevno jer, u crnome se vinu nalaze flavonoidi koji djeluju kao antioksidansi. Rizik nastanka ishemijskoga moždanog udara značajno raste ako se popiju više od dva alkoholna pića dnevno. Utvrđena je povezanost pijenja alkoholnih pića i učestalosti moždanog udara u obliku slova J: incidencija ishemijskoga moždanog udara smanjuje se pri pijenju do dva alkoholna pića dnevno, a pri povećanom unosu alkohola raste učestalost ishemijskoga i hemoragijskoga moždanog udara (26).

Stres - Reakcija na stres povećava agregaciju trombocita, aktivira renin-angiotenzin sistem te na taj način povećava stvaranje angiotenzina II. koji povisuje krvni tlak. Stoga stres uzrokuje povećanu učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Međutim, postoje poteškoće u točnomu definiranju stresa i u načinu mjerenja "jačine" stresa. Objavljeno je svega nekoliko radova o utjecaju stresa na učestalost moždanog udara, a većina članaka opisuje utjecaj stresa povezanog s ratnim zbivanjima i učestalosti moždanog udara. Podaci iz navedenih studija upućuju na moguću povezanost stresa i povećane učestalosti hemoragijskoga moždanog udara (27).

Zloraba opojnih droga - Upotreba kokaina, pogotovo u njegovom alkaloidnom obliku ("crack"), povezana je s povećanom učestalošću cerebrovaskularne bolesti, kako ishemijske tako i hemoragijske.

Kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje - Rizik nastanka moždanog udara povećan je u žena koje uzimaju oralne kontraceptive, pogotovo oralne kontraceptive s visokim sadržajem estrogena. Dokazano je kako uzimanje oralnih kontraceptiva povećava rizik nastanka moždanog udara u žena s povećanjem dobi (žene starije od 35 godina) te u žena koje imaju i druge čimbenike rizika, a osobito hipertenziju i pušenje. Oralni kontraceptivi povezani su i s povećanjem rizika subarahnoidalnoga krvarenja, što je posebno izraženo u žena koje imaju i hipertenziju (28).

Bolesti koje predstavljaju čimbenike rizika za nastanak moždanog udara

Hipertenzija

Hipertenzija je najznačajniji čimbenik rizika za nastanak moždanog udara; liječenje hipertenzije značajno smanjuje rizik moždanog udara. Metaanaliza 14 randomiziranih kliničkih pokusa pokazala je da smanjenje dijastoličkog arterijskog tlaka od 5 do 6 mmHg uzrokuje značajno smanjenje učestalosti moždanog udara (42%).

Učestalost moždanog udara povećava se kod povišenoga dijastoličkoga i sistoličkog tlaka. Učestalost moždanog udara raste 46% za svakih 7,5 mmHg porasta dijastoličkog tlaka. U studiji Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pokazalo se kako liječenje izolirane sistoličke hipertenzije u osoba starijih od 60 godina dovodi do smanjenja učestalosti moždanog udara za 36%. Važno je napomenuti da treba liječiti hipertenziju i održavati vrijednosti arterijskog tlaka u normalnim granicama, tj. ispod 140/80 mmHg, a ne samo sniziti arterijski tlak (29).

Objavljeni su rezultati studija koje dokazuju učinkovitosti i novijih ahtihipertenziva (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima – ACE) u smanjivanju rizika nastanka moždanog udara. U posljednjim godinama objavljeni su rezultati velikih randomiziranih kliničkih studija koji su pouzdano pokazali kako je sniženje krvnoga tlaka povezano sa značajnim smanjenjem rizika od nastanka moždanog udara. Osim toga, čini se da bi novije generacije antihipertenziva (npr. inhibitori konvertaze angiotenzina, blokatori kalcijevih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora) mogli uz djelovanje na snižavanje tlaka imati i dodatne povoljne učinke na smanjivanje rizika od moždanog udara (30).

Fibrilacija atrijsa

Fibrilacija atrijsa jedan je od najznačajnijih neovisnih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara; povišuje učestalost moždanog udara otprilike pet puta za prvi moždani udar. Kontrolirane kliničke studije pokazale su kako se primjenom peroralnih antikoagulanasa (varfarin) može smanjiti rizik nastanka moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijsa za otprilike 70%.

U bolesnika mlađih od 65 godina s fibrilacijom atrijsa u sklopu prevencije moždanog udara potrebno je uvesti terapiju peroralnim antikoagulansima i održavati vrijednosti INR (International Normalised Ratio) na 2,5 (raspon između

2,0 i 3,0), što je dovoljno za uspješnu prevenciju nastanka moždanog udara, a nije povezano s povećanim rizikom krvarenja. Bolesnici stariji od 65 godina koji imaju izoliranu fibrilaciju atrijsa te bolesnici koji iz bilo kojega razloga ne mogu uzimati peroralne antikoagulanse, mogu uzimati acetilsalicilnu kiselinu (Andol[®], PLIVA) u dozi između 100 i 300 mg dnevno. Antikoagulantna terapija ne smije se propisivati bolesnicima koji su preboljeli hemoragijski moždani udar (31).

Povišeni lipidi

Podaci iz novijih studija pokazuju kako postoji povezanost između povišenih vrijednosti kolesterola i učestalosti moždanog udara. Naknadna analiza četiri studije s pravastatinom (u kojima moždani udar nije bio unaprijed postavljen primarni krajnji cilj) pokazala je značajnu redukciju učestalosti moždanog udara u bolesnika koji su uzimali pravastatin. U skandinavskoj studiji preživljavanja sa simvastatinom (Scandinavian Simvastatin Survival Study – 4S), naknadnom analizom podataka pronađeno je relativno smanjenje rizika za moždani udar i za tranzitorne ishemijske atake (TIA) za 28% (32). U studiji Cholesterol And Recurrent Events (CARE) pokazano je relativno smanjenje rizika moždanog udara za 31%, a u studiji Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) relativno smanjenje rizika za moždani udar iznosilo je 19% (33). Naknadna analiza 16 objavljenih studija o utjecaju statina na učestalost moždanog udara i opći mortalitet pokazala je kako primjenom statina dolazi do smanjivanja relativnog rizika moždanog udara za 29%, čime je ukazano na dobrotvoran učinak snižavanja vrijednosti kolesterola na učestalost moždanog udara. Novija istraživanja pokazuju da primjena statina može dovesti do regresije aterosklerotskih plakova u karotidnim arterijama te da može smanjiti debljinu intime i medije (Intimal-Medial Thickness – IMT), čime bi se možda otvorila mogućnost primjene statina u bolesnika s aterosklerotskim plakovima, a s normalnim vrijednostima kolesterola. Postoje dokazi da bi statini mogli imati dodatno povoljno djelovanje u prevenciji moždanog udara, uz njihovo povoljno djelovanje na snižavanje razine kolesterola. Čini se da statini, uz smanjivanje koncentracije kolesterola, pospješuju vazodilataciju, stabiliziraju plak, utječu na upalni odgovor u endotelnim stanicama, smanjuju stvaranje krvnih ugrušaka i smanjuju adheziju trombocita na rupturiranom plaku. Ostala antiaterosklerotična svojstva statina uključuju smanjenje akumulacije upalnih stanica u plaku, inhibiciju proliferacije glatkih mišićnih stanica krvne stijenke, inhibiciju funkcije trombocita i poboljšanje vaskularne funkcije endotelnih stanica (34).

U posljednje vrijeme spominju se i povišeni trigliceridi kao neovisan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara.

Sve više se govori i o frakcijama lipoproteina kao neovisnom čimbeniku rizika za nastanak moždanog udara. Tako se spominju apolipoprotein B (Apo B) koji je aterogen i povezan je s LDL-kolesterolom te apolipoprotein A (Apo A), koji je antiaterogen i povezan s HDL-kolesterolom. Omjer Apo B/Apo A veći od 1, značajan je čimbenik rizika za nastanak moždanog udara. Vrijednosti lipoprotein (a) veće od 30 mg/dl povećavaju rizik za nastanak moždanog udara 1,8 puta.

Šećerna bolest

Šećerna bolest (Diabetes mellitus) predstavlja neovisni čimbenik rizika za nastanak ateroskleroze i moždanog udara. U osoba sa šećernom bolešću utvrđena je dvostruko viša smrtnost nakon ishemijskog moždanog udara u odnosu na osobe bez šećerne bolesti. Međutim, nije dokazano da striktna kontrola koncentracije glukoze u krvi djeluje povoljno na sprečavanje moždanog udara. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 pokazalo se kako terapija peroralnim hipoglikemicima i/ili inzulinom poboljšava sistemske mikrovaskularne komplikacije, ali ne i makrovaskularne komplikacije kao što je moždani udar. Međutim, šećerna bolest negativno utječe na mnoštvo drugih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara (negativan utjecaj na profil lipida, povećanje triglicerida, ubrzanje ateroskleroze, povećanje učestalosti hipertenzije i pretilosti itd.) te na ovaj način indirektno pridonosi porastu učestalosti moždanog udara (35).

Značajna stenoza karotidnih arterija

Značajnom stenozom karotidnih arterija smatra se stenoza jednaka ili veća od 75% lumena (prema kriterijima European Carotid Surgery Trial – ECST), odnosno jednaka ili veća od 50% (prema kriterijima North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET). U Hrvatskoj se uglavnom primijenjuju kriteriji ECST-a. Značajna stenoza karotidne arterije povezana je s izraženim rizikom nastanka ipsilateralnoga moždanog udara (36, 37).

U slučaju asimptomatske karotidne stenozе, ACAS studija pokazala je dobrotvoran učinak u muškaraca sa stenozom 60-99% (38). Većina stručnjaka danas smatra kako svakoga bolesnika sa značajnom stenozom karotidne arterije treba operirati u centru koji ima rizik operacije manji od 3%. U nedavno objavljanoj studiji ACST, rizik za nastanak moždanog udara smanjen je za 7,2% u bolesnika koji su upućeni na hitnu karotidnu, u usporedbi s onima koji su upućeni na odgođenu endarterektomiju.

Debljina intime i medije (IMT) povezana je s rizikom nastanka moždanog udara i infarkta miokarda, pogotovo u starijih bolesnika bez prijašnjih kardiovaskularnih bolesti. Postoji izražena povezanost IMT-a s aterosklerozom karotidnih arterija. Stoga se danas IMT smatra neovisnim čimbenikom rizika nastanka moždanog udara.

Homocistein je produkt proteinskoga metabolizma. Neki studija pokazalo je povezanost između povišenih vrijednosti ukupnog homocisteina te učestalosti vaskularnih bolesti i moždanog udara. Koncentracije homocisteina >14mmol/L, pronađene u 30% bolesnika s aterosklerozom i u više od 50% bolesnika s moždanim udarom. Koncentracija homocisteina >15 μmol/L dvostruko povećava rizik moždanog udara, neovisno o ostalim čimbenicima rizika. Također, povišene koncentracije homocisteina povezane su s povećanim IMT-om te s debljinom karotidnih plakova. Koncentracija ukupnoga homocisteina u serumu može se uspješno sniziti primjenom folne kiseline i piridoksina, što predstavlja mogućnost smanjivanja rizika nastanka moždanog udara i kardiovaskularnih bolesti. Zasad nisu

objavljeni nedvojbjeni podaci koji bi govorili u prilog povezanosti terapije za smanjivanje koncentracija ukupnog homocisteina i smanjivanja rizika nastanka moždanog udara.

U nedavno objavljenoj studiji Vitamins in Stroke Prevention (VISP) promatrano je 3.649 bolesnika kroz 2 godine. Prva skupina od 1.814 bolesnika uzimala je visoku dozu 9 B vitamina, a na kraju studije imali su koncentraciju homocisteina 11 μmol/L; incidencija recidiva moždanog udara iznosila je 8,4%, a bilo je 5,4% smrtnih ishoda. U drugoj skupini 1.835 bolesnika uzimalo je nisku dozu 9 B vitamina, a na kraju studije imali su koncentraciju homocisteina 13 μmol/L; incidencija recidiva moždanog udara iznosila je 8,1%, a bilo je 6,3% smrtnih ishoda. Nije pronađena statistički značajna razlika između ove dvije grupe.

Upala ima značajnu ulogu u nastanku i razvoju ateroskleroze – može uzrokovati disfunkciju endotela, nestabilnost plakova, oksidativni stres; utječe na koagulaciju i favorizira protrombotska stanja. Upala, stoga, može povećati rizik nastanka moždanog udara; 25 do 35% bolesnika s moždanim udarom prijavili su recentnu infekciju. Bolesnici s akutnim respiratornim infekcijama imali su povećan rizik nastanka moždanog udara, a ozbiljne perioralne infekcije povećavaju rizik nastanka moždanog udara više od 4 puta.

Dijagnostika moždanog udara

Kompjutorizirana tomografija (CT) najvažnija je početna dijagnostička pretraga za dijagnozu intracerebralnoga krvarenja te za razlikovanje cerebralnog infarkta od ostalih lezija koje mogu uzrokovati fokalne neurološke znakove (infekcije mozga, tumori mozga, kontuzije, epiduralni/subduralni hematomi itd.). CT znakovi rane ishemijske mogu se otkriti nakon dva sata od nastanka inzulta, no mogu se razviti i kasnije.

Ponekad je moguće vizualizirati ugrušak u arteriji (hiperdenzitet u zahvaćenoj arteriji) ili okluziju, što može otkriti uzrok moždanog udara. Rane promjene kao što su edem, hipodenzitet ili nejasan prikaz normalnih struktura moguće je pronaći u 50-60% pacijenata s ishemijskim moždanim udarom koji su obrađeni u akutnoj fazi bolesti (4, 5).

Lumbalna punkcija i analiza likvora ponekad mogu biti potrebni kod dvojbениh nalaza CT-a u bolesnika s vaskulitisom, u razlikovanju subarahnoidalnoga krvarenja od infekcije, a može koristiti i u dijagnozi subarahnoidalne hemoragije ukoliko je nalaz CT-a negativan.

Svi bolesnici s moždanim udarom trebaju obaviti EKG zbog postojanja visoke incidencije srčanih bolesti u pacijenata s moždanim udarom. Osim toga, moždani udar i akutni infarkt miokarda mogu se pojaviti istovremeno. Hemisferalni moždani udar može uzrokovati disritmije i popuštanje srca, a poremećaji srčanog ritma često su uzroci embolijskoga moždanog udara (4, 5, 39).

Nove dijagnostičke metode i tehnike slikovnog prikaza svakim danom obogaćuju spoznaje o moždanom udaru. U procjeni cerebrovaskularnih poremećaja te stupnja oštećenja nakon cerebrovaskularnog inzulta pomažu nein-

vazivne metode za slikovni prikaz, funkcionalni i anatomske prikaz mozga, moždanog krvotoka i metabolizma - kao što su kompjutorizirana tomografija (CT), CT angiografije (CTA), perfuzijski CT (pCT), magnetska rezonancija (MR), magnetska angiografija (MRA), perfuzijske i difuzijske MR tehnike (DWI, PWI), funkcionalni MR (fMR) te nuklearno medicinske metode jednofotonske emisijske tomografije mozga (SPECT) i pozitronske tomografije mozga (PET).

Općenito govoreći, MR je osjetljiviji od CT-a za detekciju lezija koje zahvaćaju središnji živčani sustav, a posebno lezija koje zahvaćaju strukture u stražnjoj lubanjskoj jami. S druge pak strane, CT je moguće brzo obaviti – široko je dostupan pa je radi toga praktičan izbor kod brze osnovne procjene bolesnika kod kojih postoji sumnja na razvoj moždanog udara. Osim ovoga, CT je osjetljiviji od MR-a u prikazu koštanih struktura, kalcifikacija te u prikazu ranih faza malih moždanih krvarenja.

Nove generacije uređaja i nova softverska rješenja pridone nose svakodnevnom povećanju mogućnosti prikaza normalne i patološki promijenjene moždane cirkulacije, kao i poboljšanju dijagnostičke specifičnosti i osjetljivosti pretraga kojima se prikazuju najranije faze moždanog udara.

U dijagnostici patologije moždane cirkulacije, doplerska je sonografska dijagnostika postala nezaobilaznom metodom. Osim ekstrakranijskoga obojenog doplera i transkranijuskoga doplera koji omogućuju brzu procjenu cerebrovaskularnog statusa bolesnika te prikaz raznih patoloških stanja na krvnim žilama, sve više se upotrebljavaju osnaženi dopler, trodimenzijski dopler, bojom kodirana transkranijuska sonografija i funkcionalni transkranijuski dopler. Transkranijuski dopler (TCD) primjenjuje se za ispitivanje protoka kroz intrakranijske krvne žile koje su nepristupačne ostalim metodama ispitivanja, a u posljednje se vrijeme primjenjuje i kao metoda kojom se može pospješiti trombolitička terapija. Primjenom novih generacija aparata postalo je moguće ultrazvučnim metodama detektirati emboličke signale te na ovaj način izdvojiti bolesnike s povećanim rizikom za nastanak ili za recidiv moždanog udara (4, 38).

Doplerska ultrasonografija omogućuje mjerenje IMT-a karotidnih arterija i karotidne bifurkacije kao značajni pretkazatelj za nastanak moždanog udara. Sve ove pretrage jesu neinvazivne – mogu se ponavljati bez rizika za bolesnika, a pogodne su i za primjenu uz bolesnički krevet. Ovime su postale glavnom dijagnostičkom metodom kako u primarnoj prevenciji cerebrovaskularnih bolesti, u praćenju promjena moždane cirkulacije, tako i u sekundarnoj prevenciji te u praćenju bolesnika nakon operacijskih zahvata.

Ultrazvučna dijagnostika vrlo je učinkovita jer iskusnom ispitivaču može ukazati na uzrok nastanka moždanog udara kao što su okluzija karotide, stenoza srednje moždane arterije ili vertebrobazilarnih arterija, stenoza intrakranijskih i ekstrakranijskih arterija te u nekim slučajevima disekcija ekstrakranijske arterije. Ultrazvuk može dodatno ukazati na uzrok moždanog udara; kod bolesnika sa subarahnoidalnom hemoragijom od iznimne je važnosti primjena TCD-a u detekciji i monitoriranju vazospazma te u praćenju učinka terapije (39).

Ostale ultrazvučne metode uključuju transtorakalnu i trans-

ezofagealnu ehokardiografiju za screening kardiogenih embolusa, a pokazalo se korisnim provesti navedene pretrage u prva 24 sata po nastanku moždanog udara.

Liječenje moždanog udara

Moždani udar jest hitno stanje koje zahtijeva hitan prijevoz bolesnika u adekvatno opremljenu zdravstvenu ustanovu gdje će se učiniti hitna dijagnostička obrada i zbrinjavanje (4, 5, 39-42).

Hitno treba uspostaviti i osigurati intravenski put i uzeti uzorke krvi za KKS, biokemijske pretrage, koagulogram, monitorirati saturaciju O₂ u arterijskoj krvi primjenom puls-nog oksimetra ili pak određivanjem acido-baznog statusa, monitorirati srčanu funkciju i arterijski tlak.

Akutno zbrinjavanje moždanog udara treba organizirati u specijaliziranim Jedinicama za liječenje moždanog udara – JLMU (*stroke units*). Danas postoje dokazi da jedinice za moždani udar čak i bez specifične terapije moždanog udara smanjuju mortalitet, kratkotrajnu i dugotrajnu invalidnost te da mogu poboljšati ishod moždanog udara, kao i funkcionalan oporavak bolesnika i na ovaj način smanjiti troškove liječenja istog (43-47). Metaanaliza deset randomiziranih ispitivanja pokazala je kako je mortalitet u prva 4 mjeseca nakon moždanog udara smanjen za 28% u bolesnika koji su bili liječeni u jedinicama za moždani udar, a ovaj povoljni učinak trajao je i nakon 12 mjeseci (48).

Za svaku JLMU treba osigurati neurologa, CT i/ili MR-i dijagnostiku, neuroradiologa, laboratorijsku dijagnostiku, mogućnost monitoriranja bolesnika i dopler ultrasonografiju – koji moraju biti dostupni 24 sata dnevno, kao i mogućnost konzultacije ostalih specijalista, digitalne subtraksijske angiografije (DSA) i neurokirurške konzultacije prema potrebi. Danas se metodama telemedicine može osigurati konzultacija neurokirurga i u udaljenim kliničkim centrima slanjem digitalnoga slikovnog zapisa (npr. CT snimke) preko umreženih računala.

Postoji nekoliko razina liječenja moždanog udara (4, 5):

- opće mjere liječenja i praćenje vitalnih funkcija i općeg stanja bolesnika;
- specifična terapija (rekanalizacija okludirane krvne žile kod ishemijskoga moždanog udara; primjena čimbenika koagulacije VII. u hemoragijskomu moždanom udaru) te
- sprečavanje i liječenje komplikacija koje su nastale kao posljedica moždanog udara.

Komplikacije moždanog udara mogu biti neurološkog podrijetla: sekundarno krvarenje, spaciokompresivni edem, epileptički napadi te ostale komplikacije – infekcije, dekubitusi, ulceracije, duboka venska tromboza ili plućna embolija.

Za prognozu bolesti ponekad su značajnije prateće bolesti koje su prisutne u gotovo svih bolesnika. Stoga su opće mjere liječenja temelj u ranome zbrinjavanju bolesnika s moždanim udarom. One uključuju praćenje respiratorne i kardijalne funkcije, krvnoga tlaka, liječenje povećanoga

intrakranijskog tlaka, praćenje i korekciju metaboličkih parametara, nadoknadu tekućina.

Praćenje vitalnih funkcija i neurološkog statusa obavlja se redovitim provjerama stanja bolesnika. Od vitalnih funkcija osobito je važno kontrolirati krvni tlak, puls, tjelesnu temperaturu, acidobazni status i GUK. Neurološki status objektivno se procjenjuje primjenom neuroloških skala kao što su NIH-Stoke Scale, Glasgow Coma Scale i druge. Praćenje akcije srca provodi se EKG monitorom. Najčešće je dovoljno standardno praćenje krvnoga tlaka, no prema potrebi koriste se automatski tlakomjeri ili mobilni aparati za 24-satno mjerenje krvnoga tlaka. Respiratorna funkcija procjenjuje se pulsnom oksimetrijom i acido-baznim statusom krvi.

Mada se čini da se opće mjere liječenja mogu jednako primjenjivati u jedinicama za liječenje moždanog udara kao i na općim bolničkim odjelima, pokazalo se kako je prognoza bolesnika liječenih u jedinicama za liječenje moždanog udara znatno bolja od one bolesnika koji nisu bili liječeni u specijaliziranim jedinicama za liječenje moždanog udara.

Prvi put u povijesti na raspolaganju nam stoji učinkovito liječenje ishemijskoga moždanog udara otapanjem ugruška, tj. trombolizom uz primjenu rekombiniranoga tkivnog aktivatora plazminogena, ali samo unutar prva tri sata od nastanka moždanog udara. Liječenje se provodi po točno određenom protokolu jer svako odstupanje nosi velik rizik komplikacija. Iako je trombolizu moguće provesti samo u malog broja bolesnika, ista je putokaz da terapija ishemijskoga moždanog udara postoji i da treba naglašavati potrebu brze reakcije bolesnika, njegove okoline i medicinskog osoblja. Uz najnovija istraživanja usmjerena potpomaganju trombolize pomoću kontinuiranog promatranja TCD-om, provode se brojna istraživanja koja imaju za cilj djelovati na penumbri. Nažalost, opasnost od sekundarnih krvarenja dodatno komplicira primjenu trombolitične terapije. Novija istraživanja ukazuju na ulogu metaloproteinaza u nastanku sekundarnih krvarenja nakon trombolize i možda otvaraju nove mogućnosti u povećanju sigurnosti primjene rekombiniranoga tkivnog aktivatora plazminogena. Nadalje, preliminarna istraživanja primjene novih, sofisticiranih metoda slikovnog prikaza (npr. perfuzijske i difuzijske tehnike magnetske rezonancije, perfuzijska kompjutorizirana tomografija) pobuđuju nadu u produženje trosatnoga terapijskog prozora u određenih, strogo odabranih bolesnika.

Primjena intravenske trombolitičke terapije rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA) u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom, tri sata nakon početka simptoma značajno poboljšava ishod moždanog udara. Daje se 0,9 mg/kg tjelesne težine, ali maksimalno 90 mg – 10% ukupne doze u bolusu, a preostalih 90% u jedno-satnoj infuziji. Pri provođenju trombolitičke terapije prijeko je potrebno prepoznati rane znakove infarkta i čvrsto se pridržavati isključujućih kriterija (49, 50).

Indikacije za trombolitičku terapiju primjenom rt-PA jesu: ishemijski moždani udar unutar 3 sata od nastanka simptoma, CT mozga bez znakova intrakranijskoga krvarenja, NIHSS (National Institutes of Health Stoke Scale) neurološkog deficita 4-22 za osobe starije od 18 godina.

Kontraindikacije za trombolitičku terapiju primjenom rt-PA jesu: CT mozga sa znacima intrakranijskog krvarenja ili CT ili MR mozga sa znacima akutnog moždanog udara, NIHSS < 4 ili NIHSS > 22, brza regresija simptoma, klinički znaci subarahnoidalnog krvarenja, intrakranijsko krvarenje, arteriovenska malformacija, aneurizma ili tumor mozga u anamnezi, moždani udar ili trauma glave u posljednja 3 mjeseca, RR >185/110 mmHg, kateterizacija arterije na mjestu nedostupnom kompresiji ili lumbalna punkcija u posljednjih tjedan dana, operacija ili teža trauma u posljednja dva tjedna, gastrointestinalno krvarenje ili krvarenje urinarnoga trakta u posljednja tri tjedna, trombocitopenija > 100.000, APTV iznad kontrolnih vrijednosti kao posljedica terapije heparinom u zadnjih 48 sati, terapija oralnim antikoagulansima, PV >15 ili INR >1,7, napad padavice kao početna prezentacija moždanog udara, glukoza < 2,78 ili >22,2 mmol/l, svježi infarkt miokarda, bakterijski endokarditis ili perikarditis i trudnoća.

Nedavno je objavljen rad o uspješnoj primjeni rekombiniranog čimbenika VII. u liječenju hemoragijskoga moždanog udara, čime je otvorena mogućnost uspješnog liječenja i ovog tipa moždanog udara.

U terapiji ishemijskoga moždanog udara, uz trombolizu primjenjuju se i antiagregacijski lijekovi, najčešće acetilsalicilna kiselina (Andol® 100, PLIVA) te noviji inhibitori glikoproteinskih receptora trombocita (4, 5). Novije studije pokazale su kako primjena acetilsalicilne kiseline unutar 48 sati nakon početka moždanog udara statistički značajno smanjuje stopu mortaliteta i recidiva moždanog udara.

U bolesnika s ishemijskim moždanim udarom primjena niskomolekularnih heparina i heparinoida smanjuje broj venskih tromboembolija i tako smanjuje smrtnost i onesposobljenost. Kontraindikacije za heparinsku terapiju uključuju opsežne infarkte (>50% područja MCA), nekontroliranu arterijsku hipertenziju i uznapredovale mikrovaskularne promjene mozga.

Rehabilitacija moždanog udara

Rana je rehabilitacija ključna u zbrinjavanju bolesnika s preboljelim moždanim udarom. Bolesnici nakon preboljeloga moždanog udara vrlo često imaju teška oštećenja i funkcionalna ograničenja kretanja i percepcije. U više od 40% preživjelih bolesnika zaostaje veća ili manja ovisnost o pomoći drugih osoba u obavljanju dnevnih aktivnosti; oko 25% bolesnika je trajno hospitalizirano, 10% njih nije u mogućnosti samostalno se kretati, a 66% ih više nisu radno sposobni (14, 17). Rana fizikalna terapija uvelike poboljšava funkcionalni oporavak te smanjuje broj bolesnika ovisnih o tuđoj pomoći. Glavni ciljevi rehabilitacije nakon moždanog udara jesu prevencija kontraktura i embolija, optimalno zbrinjavanje specifičnih medicinskih problema te osiguravanje psihološke pomoći i podrške bolesnicima i njihovim obiteljima.

Rehabilitaciju treba započeti što je ranije moguće, čak i kod komatoznih pacijenata, kojima je vrlo korisno mijenjanje položaja tijela, pravilno pozicioniranje i održavanje opsega pokreta. Sve ovo upućuje na veliku važnost ranoga zbrinjavanja bolesnika s moždanim udarom u specijaliziranim

jedinicama za liječenje moždanog udara – ne samo radi rane dijagnostike i terapije, već i radi što ranijega početka rehabilitacije (4, 5).

Intenzitet rehabilitacijskog programa ovisan je o statusu bolesnika i o stupnju njegove tjelesne nesposobnosti. Ukoliko je riječ o bolesniku koji nije pri svijesti, provodi se pasivna rehabilitacija sa svrhom sprečavanja nastanka kontraktura i boli u zglobovima te kako bi se istomu olakšao period nakon naknadnog prestanka perioda imobilizacije i ponovnog uspostavljanja kretanja. Pasivnom rehabilitacijom također se uvelike sprečava mogućnost nastanka dekubitusa i pneumonije. Svi zglobovi na oduzetoj strani tijela pasivno se razgibavaju kroz puni opseg kretnje više puta dnevno (najmanje 3-4 puta).

Nakon moždanog udara rijetko je potrebna imobilizacija bolesnika u krevetu u trajanju duljem od 1 do 2 dana, osim u slučajevima težega pogoršanja stanja svijesti. Prolongirana imobilizacija u krevetu i hemiplegija nose povećan rizik nastanka duboke venske tromboze i plućne embolije. Nakon 2 do 3 dana, većina bolesnika koji su pri svijesti mogu se iz kreveta premjestiti u invalidska kolica tijekom većega dijela dana.

Primjereno i rano predviđanje mogućega funkcionalnog oporavka bolesnika nakon preboljeloga moždanog udara važno je radi planiranja otpusta bolesnika iz bolnice, prilagođavanja bolesnikova doma njegovim potrebama i osiguranja socijalne podrške te kako bi se utvrdili realni i dostižni ciljevi liječenja. Značajni pretkazatelj funkcionalnog oporavka bolesnika nakon preboljeloga moždanog udara jesu: utvrđivanje nesposobnosti kod prijama u bolnicu, održavanje ravnoteže kod sjedenja, težina paralize, urinarna inkontinencija, razina svijesti unutar 18 sati nakon pojave moždanog udara te starosna dob bolesnika. Procjena stanja bolesnika uključuje utvrđivanje intelektualnog oštećenja, uključivši specifične kognitivne deficite, kao što su afazija, agnozija, apraksija, stupanj motoričke slabosti te senzoričkoga i vizualnog deficita. Ostali čimbenici koji utječu na bolesnikov odgovor na provedenu rehabilitaci-

ju uključuju financijski teret koji mora podnijeti, mogućnost povratka na posao, sposobnost samostalnog obavljanja dnevnih aktivnosti, održanost seksualne funkcije i postojanje potrebe za tuđom pomoći.

Tim koji sudjeluje u provođenju rehabilitacije bolesnika s preboljelim moždanim udarom treba biti multidisciplinarn te uključivati barem neurologa, fizijatra, medicinske sestre, fizioterapeuta, logopeda, neuropsihologa, radnog terapeuta i socijalnog radnika. Važno je da različiti članovi tima koji sudjeluju u rehabilitacijskom programu svakodnevno prate i uočavaju promjene bolesnikovih potreba. Bolesnici i članovi njihovih obitelji moraju biti uključeni u tim (4, 5). Kako bi u timu mogli aktivno sudjelovati, mora ih se podučiti osnovnim principima rehabilitacije. Bolesnicima bi trebalo omogućiti odlazak njihovu domu čim im to zdravstveno stanje dopusti, a ukoliko im je potreban dulji vremenski period rehabilitacije, trebalo bi ih premjestiti u za to specijalizirane ustanove.

Aktivno sudjelovanje obitelji bolesnika, specifična edukacija osoblja, rani početak rehabilitacije i intenzitet rehabilitacije najvažniji su za što uspješniju rehabilitaciju.

Do oporavka neuroloških deficita dolazi najbrže u prva tri mjeseca nakon nastanka moždanog udara pa je ovo ujedno i optimalno vrijeme za početak rehabilitacije. Ipak, aktivnu rehabilitaciju treba nastaviti toliko dugo koliko to zahtijeva stanje bolesnika, kao dio dugoročnoga rehabilitacijskog programa. Ovakvi programi uključuju serije od 15 do 20 fizioterapeutskih tretmana, dva puta godišnje. Na ovaj se način održava status bolesnika postignut tijekom aktivnoga rehabilitacijskog programa. Ukoliko dođe do pogoršanja u statusu, može se ponovno započeti s programom aktivne rehabilitacije.

Rehabilitacija ne može promijeniti neurološki deficit bolesnika, ali može značajno pridonijeti osamostalivanju bolesnika. Većina bolesnika nakon provedenoga rehabilitacijskog programa može u svojem domu samostalno obavljati aktivnosti, bez potrebe za stalnom njegovom (4, 5).

Literatura

1. DEMARIN V. Stroke-present state and perspectives. *Period Biol* 1995; 97: 95-7.
2. DEMARIN V. i sur. Moždani krvotok - klinički pristup. Zagreb: Naprijed - Medicinska biblioteka, 1994.
3. DEMARIN V. Ključ za zdrave dane - mozak i žile bez mane. Zagreb: Medicinska biblioteka, 1995.
4. DEMARIN V, LOVRENČIĆ-HUZZAN A, ŠERIĆ V. i sur. Recommendations for Stroke Management. *Acta Clin Croat* 2001; 40: 127-54.
5. WARLOW C, SUDLOW C, DENNIS M, WARDLAW J, SANDERCOCK P, *Stroke*. *Lancet* 2003.; 362: 1211-24.
6. HANKEY G, JAMROZIK K, BROADHURST R. i sur. Five year survival after first - ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000; 9: 2080-86.
7. BONITA R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-4.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2002. godinu. Zagreb, 2003.
9. TOMEK-ROKSANDIĆ S. Stroke in older age groups. *Acta Clin Croat* 1999; 38(Suppl 1): 26-27.
10. TOMEK-ROKSANDIĆ S, ČULIG J. ur. Gerontološki zdravstveno-statistički ljetopis za Hrvatsku 2001./2002. godinu. Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba. Centar za gerontologiju. Zagreb 2002.
11. DEMARIN V. Ateroskleroza i cerebrovaskularne bolesti. *Medix* 1999; 5: 57-60.
12. WOLFE C, GIROUD M, KOLOMINSKY-RABAS P. i sur. For the European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *Stroke* 2000; 9: 2074-79.
13. ASPLUND K. Stroke in Europe: widening gap between East and West. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 3-6.
14. ESPS Group 1990 European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21: 1122-30.
15. ASPLUND K, MARKE LA, TERENT A, GUSTAFSSON C, WESTER PO. Costs and gains in stroke prevention: European perspectives. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3 (Suppl1): 34-42.
16. American Heart Association:Prevention Conference IV.: Prevention and rehabilitation of stroke. *Circulation* 1997; 96: 701-7.
17. DEMARIN V, RUNDEK T, TOMLIANOVIĆ B, CARILLO-PINTOS J, MASSO-ESTRADE J. Prevention of stroke - a report from collaboration project between Zagreb and Barcelona. *Neurol Croat* 1992; 41: 4350.
18. BONNER LL, KANTER DS, MANSON JE. Primary prevention of stroke. *Engl N Med J* 1995; 333: 1392-400.
19. BESSON G, BOGOUSSLAWSKY J. Current and future options for the prevention and treatment of stroke. *CNS Drugs* 1995; 3: 351-62.
20. ALBERTS MJ, PERRY A, DAWSON DV, BERTELS C. Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992; 23: 352-6.
21. LOVRENČIĆ HUZZAN A, BOSNAR M, HUZZAN R, DEMARIN V. Frequency of different risk factors for ischemic stroke. A one year survey on patients admitted to Neurology Department University Hospital "Sestre milosrdnice". *Acta Clin Croat* 1999; 38: 159-63.
22. PODOBNIK ŠARKANJI S, DEMARIN V, RUNDEK T, HUZZAN LOVRENČIĆ A. Risk factors for carotid artery atherosclerosis. *Acta Clin Croat* 1995; 34: 145-55.
23. SHARMA JC, FLETCHER S, VASSALLO M. Strokes in the elderly - higher acute and 3-month mortality-an explanation. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:2-9.
24. THRIFT AG, McNEIL JJ, DONNAN GA. The risk of intracerebral haemorrhage with smoking. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 34-39.
25. GILLMAN MW, CUPPLES LA, GAGNON D. i sur. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273: 1113-7.
26. SACCO R, ELKIND M, BODEN-ALBALA B. i sur. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischaemic stroke. *JAMA* 1999; 281: 53-60.
27. DEMARIN V, PODOBNIK-ŠARKANJI S, LOVRENČIĆ-HUZZAN i sur. Stress as a risk factor in the development of neurological diseases. *Acta Clin Croat* 1992; 31: 233-8.
28. BOUSSER MG, KITTNER SJ, Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000; 20: 183-9.
29. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program /SHEP. *JAMA* 1991; 365: 3255-64.
30. ČENGIĆ LJ, LISAK M, TRKANJEC i sur The role of new antihypertensive drugs in stroke prevention. *Acta Clin Croat* 2004; 43: 315-9.
31. European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischaemia. *Engl N Med J* 1995; 333: 5-10.
32. PEDERSEN TR, KJESHUS J, PYORALA K, i sur Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
33. PLEHN J, DAVIS B, SACKS F, i sur. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-33.
34. LISAK M, TRKANJEC Z, DEMARIN V, Lipid lowering treatment in secondary stroke prevention. *Acta Clin Croat* 2005; 44: 131-7.
35. UK Prospective Diabetes Study (KPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
36. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Engl N Med J* 1991; 325: 445-53.
37. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
38. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
39. DEMARIN V, Emerging strategies in the prevention and diagnosis of stroke. *Acta clin Croat* 1997; 37 (Suppl 1): 7-17.
40. WILLIAMS L, BRUNO A, ROUCH D, MARRIOTT D, Stroke patients knowledge of stroke: influence on time to presentation. *Stroke* 1997; 28: 912-5.

41. Working Group on Emergency Brain Resuscitation. Emergency brain resuscitation. *Ann Intern Med* 1995; 122: 622-7.
42. European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 315-24.
43. INDREDAVIK B, FJAERTOFT H, EKEBERG G, LOGE A, MORCH B. Benefit of an extended stroke unit service with early supported discharge. *Stroke* 2000; 12: 2989-94.
44. INDREDAVIK B, BAKKE F, SLORDAHL SA, ROKSETH R, HAHEIM LL. Stroke unit treatment: 10 year follow up. *Stroke* 1999; 30: 1524-7.
45. MORRIS D, ROSAMOND W, MADDEN K, SCHULTZ C, HAMILTON S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke. The Genentech Stroke Presentation survey. *Stroke* 2000; 11: 2585-90.
46. SMITH M, DOLISZNY K, SHAHAR E, MOC GOVERN P, ARNETT D, LUEPKER R. Delayed hospital arrival for acute stroke: the Minnesota Stroke Survey. *Ann Intern Med* 1998; 129: 190-6.
47. MENON SC, PANDEY DK, MORGANSTERN LB. Critical factors in determining access to acute stroke care. *Neurology* 1998; 51: 427-32.
48. ALBERTS MJ, BERTELS C, DAWSON DV. An analysis of the time of presentation after stroke. *JAMA* 1990; 263: 65-8.
49. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute stroke. *Engl N Med J* 1995; 333: 1581-7.
50. HACKE W, KASTE M, FIESCHI C. i sur. ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.