

Uroš Tršan¹, Janja Pretnar Oblak²

Ishemična možganska kap

Ischemic Stroke

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ishemična možganska kap, arterio-arterijski embolizem, kardioembolizem, *in situ* tromboza, intravenska tromboliza, mehanska revaskularizacija, preventiva možganske kapi

Ishemična možganska kap je najpogostejša oblika kapi, pri kateri zaradi motenega doto-ka krvi v možganovino pride do ishemije in posledične okvare možganov. Najpogostejši vzroki so arterio-arterijska embolizacija iz aterosklerotično spremenjenih vratnih arte-rij, embolus iz srca ter *in situ* tromboza malih možganskih arterij, ki povzroči lakunar- no obliko kapi. Precej redkejši so drugi opredeljeni vzroki, vzroka ishemične možganske kapi pa ne uspemo odkriti pri do 30 % primerov. Nastanek ishemične možganske kapi je običajno akuten pojav, ki se kaže z žariščnim nevrološkim izpadom. Vzorec simptomov je odvisen od povirja arterije, ki je bila prizadeta. Če klinični znaki izzvenijo spontano v 24 urah, to imenujemo prehodna ishemična motnja. Prehodna ishemična motnja ali manj- ša ishemična možganska kap sta dejavnika tveganja za pojav hujše ishemične možgan- ske kapi. Nepovratna okvara možganovine se pri ishemiji pojavi zelo hitro, zato je za uspešno zdravljenje bistveno hitro ukrepanje. Poleg usmerjenega nevrološkega in internistične- ga pregleda ter krvnih preiskav napravimo tudi slikovno diagnostiko. Običajno uporab- ljamo različne tehnike CT, s katerimi opredelimo velikost in lokacijo ishemije ter mesto zapore arterije. Za razrešitev ishemije imamo v ozkem časovnem oknu in ob upoštevan- ju kontraindikacij na voljo intravensko trombolizo in mehansko endovaskularno re- vaskularizacijo, ki pa je mogoča le ob zapori velikih možganskih arterij in je v Sloveniji na voljo zgolj v obeh kliničnih centrih (Maribor in Ljubljana). Ob uporabi specializiranih radioloških tehnik sta obe metodi izvedljivi v daljšem časovnem oknu. Po vsaki ishemični možganski kapi je tveganje za ponovitev veliko, zato je bistveno odkriti in odpraviti vzrok nastanka ter uvesti sekundarno preventivo.

ABSTRACT

KEY WORDS: ischemic stroke, arterio-arterial embolism, cardioembolism, *in situ* thrombosis, intra- venous thrombolysis, mechanical revascularization, stroke prevention

Ischemic stroke is the most common form of stroke, in which ischemia and consequent brain damage occur due to impaired blood flow to the brain. The most common causes are arterio-arterial embolization from atherosclerotic neck arteries, embolism from the heart, and *in situ* thrombosis of a small cerebral artery, which causes a lacunar form of stroke. Other defined causes are much rarer, and the cause of ischemic stroke cannot be

1 Uroš Tršan, dr. med., Urgentni kirurški blok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
2 Prof. dr. Janja Pretnar Oblak, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana: janja.pretnar@kclj.si

discovered in up to 30% of cases. The onset of ischemic stroke is usually an acute phenomenon, manifested by focal neurological deficit. The pattern of symptoms depends on the source of the artery that was affected. If the clinical signs disappear spontaneously within 24 hours, this is called a transient ischemic attack. A transient ischemic attack or a minor ischemic stroke are risk factors for a more severe ischemic stroke. Irreversible brain damage occurs very quickly with ischemia, so quick action is essential for successful treatment. In addition to targeted neurological and internal medicine examinations and blood tests, we also carry out imaging diagnostics. Various CT techniques are commonly used to define the size and location of ischemia and the site of arterial occlusion. To resolve ischemia in a narrow time window and taking contraindications into account, we have intravenous thrombolysis and mechanical endovascular revascularization available, however, this is only possible in case of occlusion of the large cerebral arteries and is only available in Slovenia in the two medical centers (Maribor and Ljubljana). With the use of specialized radiological techniques, both methods are feasible in a longer time window. After each ischemic stroke, the risk of recurrence is high, so it is essential to discover and eliminate the cause of its occurrence and to introduce secondary prevention.

OPREDELITEV

Ishemična možganska kap (IMK) je po definiciji odmrtnje možganskega tkiva zaradi motenega pretoka krvi skozi možganovino in je največkrat posledica zaprtja arterije, redkeje tudi vene ali drugih vzrokov (npr. sistemska hipoperfuzija). Predstavlja približno 85 % primerov možganske kapi v razvitem svetu. Običajno prizadene bolnike, ki so starejši od 65 let; moški imajo nekoliko višjo obolevnost kot ženske, največjo rasno nagnjenost pa imajo Afroameričani. Večina bolnikov ima prisotne dejavnike tveganja za aterosklerozo; najpomembnejša je arterijska hipertenzija (1, 2).

Pri vsakem bolniku z IMK moramo poskrbeti za štiri osnovne dejavnike oskrbe, in sicer za (3):

- stabilizacijo nevrološkega statusa, in če je mogoče, zdravljenje akutne IMK,
- preventivo nevrološkega poslabšanja ali medicinskih zapletov,
- opredelitev etiologije IMK in preprečitev ponovnega dogodka (sekundarno preventivo) in
- okrevanje ter rehabilitacijo.

ETIOLOGIJA ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Če že v akutni fazi IMK ne opredelimo neposrednega vzroka, je treba to storiti v najkrajšem možnem času oz. v nekaj urah ali dneh. Le tako lahko preprečimo nastanek ponovne IMK. Epidemiološke raziskave kažejo, da namreč kar 25–35 % bolnikov, ki so utrpeli IMK ali prehodno ishemično motnjo (angl. *transient ischemic attack*, TIA), brez ustreznega zdravljenja utrpí ponovni ishemični dogodek v naslednjem letu (4). Izid zdravljenja po ponovni IMK je slabši kot po prvi. Po drugi strani pa lahko z ustreznimi ukrepi preprečimo do 90 % ponovnih kapi (1).

Glede na morfološki izgled infarkta in klinično sliko lahko sklepamo, ali gre pri bolniku za embolični izvor IMK ali *in situ* trombozo (oz. lakunarno IMK). Običajno je zapora velike možganske arterije emboličnega izvora in se pokaže kot klinasto oblikovan infarkt, ki zajema možgansko skorjo določenega žilnega povirja (slika 4.1). Embolični infarkt torej

povzroči okvaro možganske skorje in posledično kortikalne nevrološke izpade. Običajni vzroki emboličnih možganskih kapi so arterio-arterijski embolizmi iz hemodinamsko pomembno zoženih vratnih arterij (zaradi npr. ateroskleroze) in embolizmi iz srca oz. kardioembolizmi (npr. ob atrijski fibrilaciji (AF)). Morfološko in klinično opredeljene lakunarne možganske kapi, v globljem predelu možganov in brez kortikalnih nevroloških izpadov, so običajno posledica *in situ* tromboze malih možganskih arterij. V večini primerov ta delitev drži, seveda pa so v obeh primerih možne izjeme (1).

Morfološki izgled infarkta in klinična slika sta pri opredelitvi etiologije IMK v pomoč samo orientacijsko, vsekakor pa je po preboleli IMK ali TIA treba opredeliti vzrok po klasifikaciji TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) in ga po možnosti tudi odpraviti. Klasifikacija TOAST vsebuje pet osnovnih vzrokov IMK (3, 4):

- ateroskleroza velikih možganskih arterij,
- kardioembolizem,
- bolezni malih možganskih arterij,
- ostali določeni vzroki in
- nedoločen vzrok oz. kriptogena IMK.

Verjetnost ponovitve IMK je še zlasti velika pri bolnikih z boleznijo karotidnih arterij in bolnikih s kardioembolizmi, ki zaradi velikosti embolusov utrpijo obsežno IMK s hudo prizadetostjo. Za določitev vzroka IMK je potrebna stopenjska diagnostika.

Ateroskleroza velikih arterij

Pri vseh bolnikih po preboleli IMK je treba izključiti hemodinamsko pomembne zožitve velikih vratnih in znotrajlobanjskih arterij, ki so kar v 20 % primerov izvor embolusa, ki povzroči IMK. Turbulenten tok krvi skozi arterijo, ki jo zožuje nestabilen aterosklerotičen plak, povzroči nastanek embolusov. Razcepišče skupne karotidne arterije oz. začetni del notranje karotidne arterije je predilekcijsko mesto za nastanek ateroskleroze. Manj pogost izvor trombembolizmov so zožitve vertebralnih arterij in arterij Willisovega kroga. Mehanizem nastanka IMK je arterio-arterijski embolizem iz arterije proksimalno v eno izmed vej distalno od Willisovega kroga, kjer ni zadostnega kolateralnega obtoka. Zapore arterije lahko povzroči tudi ruptura aterosklerotičnega plaka in tromb, ki nastane na samem mestu aterosklerotične zožitve (*in situ* tromboza) in ne pripotuje od drugod. To je sicer manj pogost vzrok nastanka IMK. Bolniki morajo zato v okviru diagnostike IMK opraviti vsaj UZ vratnih arterij, večinoma pa tudi angiografijo znotrajlobanjskih arterij (3, 4).

Za izključevanje zožitve ali zapore velikih znotraj- in zunajlobanjskih arterij uporabljamo več slikovnih metod, opisanih v tabeli 4.1.

Simptomatske zožitve vratnih arterij zdravimo z revaskularizacijskimi metodami in farmakološko. Učinkoviti revaskularizacijski metodi za odstranitev zožitve vratnih arterij sta kirurška metoda (trombendarteriektomija (TEA)) in endovaskularni katetrski poseg (karotidna angioplastika s stentiranjem (KAS)). Koristen učinek TEA v primeru zožitve notranjih karotidnih arterij je bil dokazan v treh velikih randomiziranih raziskavah, ki so pokazale, da naj bo TEA zdravljenje izbora pri simptomatskih bolnikih, ki imajo $\geq 70\%$ zožitve notranje karotidne arterije. Kot enako učinkovita in varna metoda zdravljenja se je izkazala tudi KAS (9). Analiza *post hoc* je pokazala najboljši učinek, če so bili bolniki zdravljeni znotraj dveh tednov po akutni IMK ali TIA. Poleg revaskularizacije je bistveno tudi farmakološko zdravljenje, ki pa ga podrobneje obravnavamo v poglavju Sekundarna preventiva ishemične možganske kapi (7).

Tabela 4.1. Opis slikovnih metod za prikazovanje aterosklerotičnih sprememb velikih vratnih in lobanjskih arterij (5, 6).

UZ vratnih arterij	Dobro prikaže tako anatomske kot tudi hemodinamske razmere brez obsevanja in obremenitve s kontrastnim sredstvom. Samostojno je dovolj zanesljiva za prikaz zunajlobanjskih arterij.
UZ velikih znotrajlobanjskih arterij	Uporablja se jo le v kombinaciji s CT- ali MR-angiografijo, saj sama ne omogoča dovolj dobrega anatomskega prikaza znotrajlobanjskih arterij. Omogoča dober prikaz hemodinamskih razmer in pogosto boljšo oceno zožitve arterij kot ostale metode.
CT-angiografija	V akutni fazi najpogosteje uporabljena metoda; je dostopna, hitra in ima dobro ločljivost. Preiskovanci so izpostavljeni obsevanju in uporabi kontrastnega sredstva, ki obremeni ledvice.
MR-angiografija	Zelo dobra presejalna metoda predvsem pri mlajših bolnikih, saj je obsevanje zanemarljivo. Je težje dostopna in nekoliko manj zanesljiva kot CT-angiografija. Uporaba kontrastnega sredstva običajno ni potrebna.
Digitalna subtraksijska angiografija	Je zlati standard za prikaz zožitev ali zapor arterij. Prikaže tako hemodinamske kot tudi morfološke razmere. Gre za invazivno preiskavo z možnimi zapleti, zato jo praviloma uporabljamo le za natančen prikaz žilja pred invazivnimi posegi. Preiskovanci so izpostavljeni obsevanju in uporabi kontrastnega sredstva, ki obremeni ledvice.

Kardioembolizem

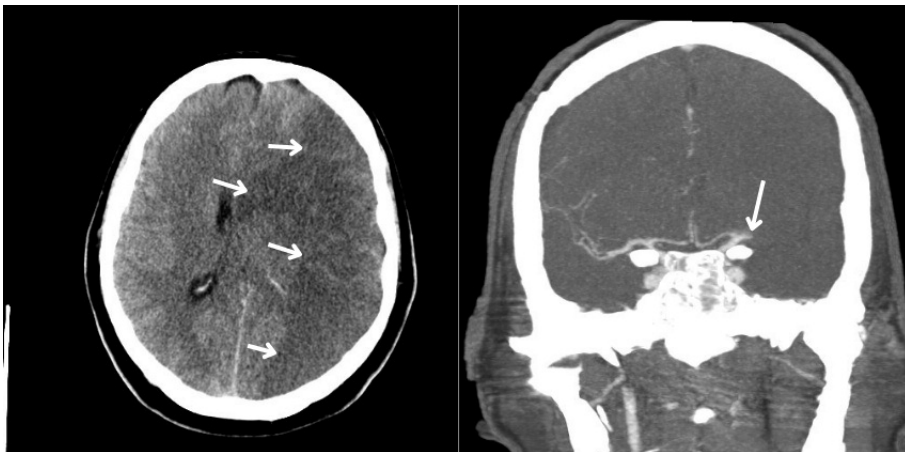
Pri bolniku po TIA ali IMK je treba izključiti možnost kardioembolizma, ki pomeni embolizacijo krvnega strdka iz srca. Najpogostejši vzrok za nastanek kardioembolizma je AF, ki povzroči približno polovico vseh kardioemboličnih IMK. Pogosto je AF paroksizmalna oz. ni stalno prisotna, zato se lahko zgodi, da je pri enkratnem snemanju EKG ne zaznamo. Drugi možni vzroki kardioembolične IMK so umetne srčne zaklopke, miokardni infarkt s posledičnim muralnim krvnim strdkom, kardiomiopatija idr. Sorazmerno redko je vzrok kardioembolične IMK paradoksní embolus iz venskega krvnega sistema, ki zaide skozi odprto ovalno okno (OOO). Embolus, ki izvira v srcu, je običajno velik in zato zamaši že eno večjih možganskih arterij. Nastali infarkt ima zato – kot je bilo omenjeno že v uvodu – najpogosteje klinast videz in prizadene tudi možgansko skorjo, zato so pri bolnikih prisotni kortikalni nevrološki izpadi (slika 4.1). Pri manjših infarktih v globini možganovine možnost embolizacije iz srca ni izključena, je pa manj verjetna kot pri infarktu, ki zajema tudi možgansko skorjo (3, 4).

Za izključevanje kardioemboličnih vzrokov IMK je treba bolnika povprašati po občutkih nerednega bitja srca, operacijah na srcu, težavah ob naporu ali ponoči (bolečina za prsnico, težko dihanje). V sklopu diagnostike je treba opraviti vsaj EKG in RTG p. c. Če to ne zadošča, je potreben še pregled pri kardiologu in UZ srca. Ob sumu na paroksizme AF je treba čim prej opraviti tudi eno izmed metod za dolgotrajnejše spremljanje srčnega ritma (Holterjev EKG, telemetrija itd.) (3, 4).

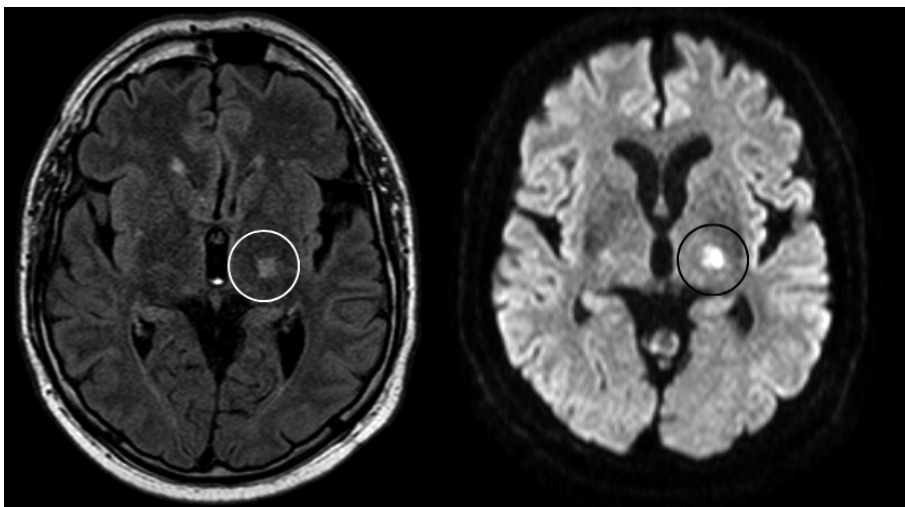
Pri večini bolnikov po kardioembolični IMK ali TIA je embolus po načinu nastanka koagul, zato je namesto antiagregacijske zaščite priporočena uvedba antikoagulacijskega zdravljenja (AKZ).

Bolezen malih arterij

Četrtnina bolnikov z IMK utrpí lakunarno obliko, ki je posledica *in situ* tromboze in zaprtja male možganske arterije (slika 4.2). Najpogosteje se pojavi v področju bazalnih ganglijev,



Slika 4.1. Embolična ishemična možganska kap v povirju leve srednje možganske arterije (lat. *arteria cerebri media*, ACM). Nativni CT (leva slika) prikazuje obsežno klinasto oblikovano področje hipodenzne možganovine v celotnem povirju leve ACM (puščice). Glede na videz gre za svežo, demarkirano ishemično možgansko kap; najverjetneje zaradi embolizma. Brazde leve hemisfere in levi stranski ventrikel so povsem iztisnjeni. Blago do zmerno so iztisnjene tudi brazde desne hemisfere. Na CT-angiografiji (desna slika) je vidna okluzija M1-segmenta leve ACM brez vidnih kolateral (puščica). Preostale znotrajlobanjske arterije so normalno prehodne.



Slika 4.2. Lakunarna možganska kap. V globini leve možganske hemisfere je tik nad dorzalnimi delom levega putamna prikazana majhna, približno 15 mm velika lezija (obkroženo). Slika levo prikazuje sekvenco zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR), slika desno pa difuzijsko obteženo slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). Gre za akutno, ampak že ireverzibilno lakunarno kap, ki je posledica *in situ* tromboze penetrantnih arterij.

talamusa, ponsa in malih možganov; bolniki so brez kortikalnih nevroloških izpadov. Možnosti zdravljenja pri teh bolnikih so omejene na intenzivno farmakološko zdravljenje dejavnikov tveganja. Najpomembnejša dejavnika tveganja sta arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2, uvesti pa je treba tudi antiagregacijsko zdravljenje in statine (glej poglavje Sekundarna preventiva ishemične možganske kapi) (3, 4).

Redki določljivi vzroki

IMK je posledica redkih določljivih vzrokov, predvsem pri mlajših bolnikih. V skupini bolnikov, mlajših od 50 let, tovrstne kapi namreč predstavljajo kar 20 % vseh IMK, v splošni populaciji pa le 5 % (3, 4).

Največji delež določljivih redkih vzrokov (25 %) predstavljajo disekcije vratnih arterij, relativno pogosti so še vaskulitis (najpogostejša sta velikocelični in Takayasu vaskulitis) in antifosfolipidni sindrom kot najpogostejša sistemska avtoimunska bolezen s trombozami v majhnih arteriolah ter posledičnimi ishemičnimi lezijami v možganih. Med redke vzroke IMK spada tudi migrena z avro, ki po metaanalizah predstavlja tudi dejavnik tveganja za nastanek IMK, saj pri mladem posamezniku podvoji tveganje za IMK v primerjavi z ljudmi brez migrene. IMK je predvsem pri mladih povezana tudi z uživanjem drog (anamnestični podatek je prisoten pri 12 %). Vzrok je lahko tudi hiperkoagulabilno stanje, ki je dedno ali pridobljeno; npr. zaradi oralnih kontraceptivov, nosečnosti ali puerperija (3, 4).

Kriptogena ishemična možganska kap

Pri 20–30 % bolnikov se vzroka IMK kljub obsežni diagnostiki ne odkrije in v tem primeru govorimo o kriptogeni IMK. Raziskave kažejo, da je najpogostejši vzrok kriptogene IMK paroksizem AF, ki naj bi predstavljal dejanski vzrok kar 30 % kriptogenih kapi. Ta delež je sicer nižji pri mlajših bolnikih, s starostjo pa strmo narašča (3, 4).

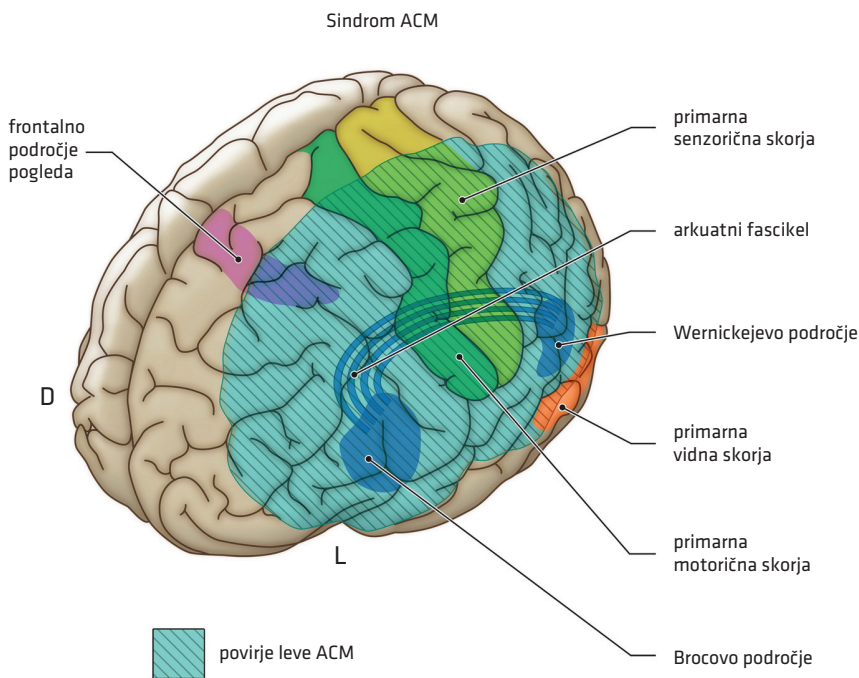
Med kriptogenimi IMK pri mladih so raziskave pokazale večjo pogostost OOO v primerjavi s splošno populacijo. OOO je kot ostanek fetalnega krvnega obtoka sicer prisoten pri 20–30 % zdravih odraslih ljudi, samo po sebi pa ne predstavlja patologije. Pri bolnikih s kriptogeno IMK pa je dejavnik tveganja za nastanek ponovne kapi. Mehanizem IMK naj bi bil sicer paradoksn embolizem s prehodom venskega strdka iz desnega v levi predvor preko OOO in nato preko vratnih arterij v možgane. Raziskave kažejo, da je pri mlajših bolnikih (< 60 let) s kriptogeno embolično IMK smiselno endovaskularno zapiranje OOO. O načinu zdravljenja teh bolnikov odloča specializiran konzilij (3, 4).

SPECIFIČNA DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Tako za pravilno postavitev diagnoze kot tudi za odločitve o načinu zdravljenja so pri bolniku s klinično sliko akutne možganske kapi potrebni hitra pridobitev bistvenih kliničnih podatkov, nevrološki ter okvirni internistični pregled. Postopki do postavitve diagnoze se ne razlikujejo glede na podtip kapi in jih zato obravnavamo v poglavju Univerzalni pristop k obravnavi bolnika z možgansko kapjo.

Klinična slika akutne ishemične možganske kapi

Ob nenadni embolični ali trombotični zaporu možganske arterije (kot najpogostejših vzrokih IMK) se pojavi žariščni nevrološki izpad, ki ustreza področju prekrvitve zaprte možganske arterije. Velike možgane preskrbujejo trije pari večjih arterij: srednji, sprednji in zadnji



Slika 4.3. Povirje srednje možganske arterije (lat. *arteria cerebri media*, ACM). Okvara leve ACM se kaže kot desnostranska hemipareza (zaradi prizadetosti primarne motorične skorje). Najbolj sta prizadeta obraz in roka, saj je skorja somatotopično urejena in se področje noge nahaja na medialni strani poloble, ki jo prehranjuje sprednja možganska arterija (lat. *arteria cerebri anterior*). Prisotna je tudi kontralateralna hemihipestezija po enakem vzorcu zaradi prizadetosti primarne senzorične skorje. Okvara na levi strani zaradi prizadetosti struktur, odgovornih za govor, povzroča tudi afazijo ali disfazijo. Pri desnostranski okvari je pogost sindrom zanemarjanja (angl. *neglect*). D – desno, L – levo.

možganski arteriji, možgansko deblo pa veje dveh vertebralnih in bazilarne arterije. Vsaka od večjih arterij oddaja srednje velike in majhne veje, katerih zapora povzroča klinično sliko, ki je odvisna od lokalne anatomije možganskega krvnega obtoka. Te zapore lahko povzročajo značilne, včasih zapletene klinične sindrome, ki jih načeloma prepoznava nevrologi (slika 4.3). Najpogostejši sindromi so podrobneje razloženi tudi v poglavju Anatomija možganskega žilja in povzeti v prilogi 7.

Prehodna ishemična motnja

Če se nevrološki izpad spontano razreši (rekanalizacija ali vzpostavitev kolateralnega pretoka) v manj kot 24 urah, to glede na prvotno definicijo opredeljujemo kot TIA. Vendar pa lahko tudi manj kot uro trajajoči žariščni nevrološki izpadi povzročijo trajne poškodbe tkiva, zato se definicija TIA pogosteje uporablja za prehodne epizode nevrološke okvare brez akutnega infarkta tkiva. Ob prvem stiku z bolnikom, ki ima simptome IMK, ne moremo vedeti, ali gre zgolj za TIA, zato vsakega bolnika obravnavamo, kot da ima IMK. Prepoznavanje TIA je pomembno, saj je pogosto opozorilni znak za IMK v prihodnosti, ki

jo je v 80–90 % možno preprečiti. Pri 15–20 % bolnikov z obsežno IMK se namreč predhodno pojavi opozorilna TIA ali manjša IMK. Najpogosteje se simptomatika ponovi v 48 urah, vendar tveganje ostane zelo visoko še vsaj teden dni (8).

REPERFUZIJSKO ZDRAVLJENJE AKUTNE ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Raziskave kažejo, da je akutno IMK znotraj primerne časovnega intervala (t. i. tkivnega okna) možno zdraviti z rekanalizacijo arterije oz. reperfuzijo možganskega tkiva in tako preprečiti nastanek nepovratne nekroze tkiva. O načinu zdravljenja akutne IMK se odločamo glede na čas od nastanka simptomov, klinične podatke in izvide nevroradioloških preiskav.

Če nativni CT glave ne pokaže krvavitve ali sveže ishemije, večinoma nadaljujemo s CT-angiografijo. Rekanalizacijo arterije in reperfuzijo tkiva lahko dosežemo z intravensko trombolizo (IVT) ali mehansko endovaskularno trombektomijo (MT). Za izvedbo IVT znotraj časovnega okna zadošča nativni CT glave, za odločitev o MT pa je potrebna še CT-angiografija (9, 10).

Pri zapletenejših odločitvah o načinu zdravljenja akutne IMK (npr. neznan začetek, majhna prizadetost itd.) nam je lahko v pomoč tudi CT-perfuzija glave in jo zato priporočamo, če imajo v konkretnem centru z njim dovolj izkušenj in bistveno ne podaljša diagnostičnega postopka. Nedavne raziskave kažejo, da lahko na podlagi CT-perfuzije omogočimo varno izvedbo IVT vse do 9 ur, MT pa celo do 24 ur po nastopu simptomatike (9, 10).

IVT odredi nevrolog sam, za MT pa se skupaj odločita nevrolog in interventni nevro-radiolog, ki izvaja poseg. Oba načina zdravljenja imata svoje prednosti in slabosti. Uspešnost kakršne koli oblike reperfuzijskega zdravljenja je močno odvisna od časa, ki preteče od nastanka simptomov IMK do začetka zdravljenja. Čim krajši je ta čas, tem manjšo smrtnost in invalidnost bolnikov lahko pričakujemo, zato stremimo k čim hitrejšemu ukrepanju. Ko smo soočeni z bolnikom, ki ima akutno IMK, zdravljenje začnemo v čim krajšem možnem času (9, 10).

Intravenska tromboliza

Bolnike s klinično sliko IMK v večini primerov zdravimo z IVT znotraj 4,5 ure od začetka simptomov. Pri tem je treba natančno opredeliti začetek težav in izključiti nekatere druge kontraindikacije. V okviru kliničnih kontraindikacij preverimo, ali bolnik prejema AKZ in ali je v zadnjem času prestal večje operacije, utrpel poškodbe ali možganske kapi (tabela 4.2) (9).

Laboratorijska kontraindikacija za IVT je $INR > 1,7$. Pri bolnikih z znano trombocitopenijo je treba pred izvedbo IVT preveriti število trombocitov; pri ostalih bolnikih lahko z IVT začnemo, in če je vrednost $< 100.000/mm^3$, IVT prekinemo. Izključevanje hipoglikemije $< 3,5 mmol/l$ je v praksi še v uporabi, čeprav ni več del evropskih smernic; hipoglikemija namreč ni kontraindikacija za izvedbo IVT (9).

Pred IVT je nujen nevroradiološki prikaz možganovine in žilja. Pri tem sta obvezni preiskavi nativni CT glave za izključitev že demarkiranega infarkta, krvavitve ali druge patologije, ki bi povzročila enako simptomatiko (npr. tumor). Po izključitvi druge patologije ob sumu na akutno IMK opravimo še CT-angiografijo vratnih in možganskih arterij. Opravimo lahko še CT-perfuzijo glave za okvirno oceno penumbre. Ta preiskava je koristna, če je začetek težav neopredeljen in/ali smo v dvomih glede zdravljenja. Nedavne

Tabela 4.2. Pogoji za izvedbo intravenske trombolize. NOAK – novi oralni antikoagulant, INR – delni tromboloplastinski čas z mednarodnim umerjenim razmerjem (angl. *international normalized ratio*) (9).

Klinični podatki	- jasen žariščni nevrološki izpad, ki bolnika funkcionalno oškoduje - začetek simptomov znotraj 4,5 ure (okno se lahko razširi na 9 ur, če imamo na voljo razširjeno slikovno diagnostiko) - ni imel večje operacije ali poškodb v zadnjem mesecu - ne prejema antikoagulacijskih zdravil; izjeme so bolniki, ki: - prejemajo varfarin in imajo INR < 1,7, - v zadnjih 48 urah niso vzeli NOAK in - imajo z laboratorijskimi izvidi potrjeno neaktivnost NOAK - pri starosti < 18 let je potrebno pisno soglasje staršev ali skrbnikov
Nevroradiološke preiskave	- nativni CT glave ne pokaže krvavitve ali sveže ishemije - če je bolnik v oknu 4,5–9 ur po pojavu simptomov, moramo opraviti še dodatne preiskave (MR ali CT-perfuzija)
Laboratorijski izvidi	- krvni tlak < 185/110 mmHg - INR < 1,7 - trombociti > 100.000/mm³ - glukoza > 3,5 mmol/l

raziskave kažejo, da lahko na podlagi CT-perfuzije (ali MR možganov) omogočimo varno izvedbo IVT vse do 9 ur po pojavu simptomov (9).

Za IVT se uporablja tkivni aktivator plazminogena v odmerku 0,9 mg/kg telesne teže, do največ 90 mg. Pričnemo z 10 % celotnega odmerka v obliki bolusa, ki mu sledi 60-minutna infuzija preostalih 90 % odmerka. Prednost zdravljenja z IVT je enostaven in hiter vnos zdravila v periferno veno, ki je mogoč tudi v perifernih bolnišnicah. IVT je edini možen način zdravljenja zapor manjših arterij. Slabost zdravljenja z IVT je povečanje tveganja za sistemske in možganske krvavitve. Učinkovitost IVT je sorazmerno nizka pri zapori velikih arterij (9, 11).

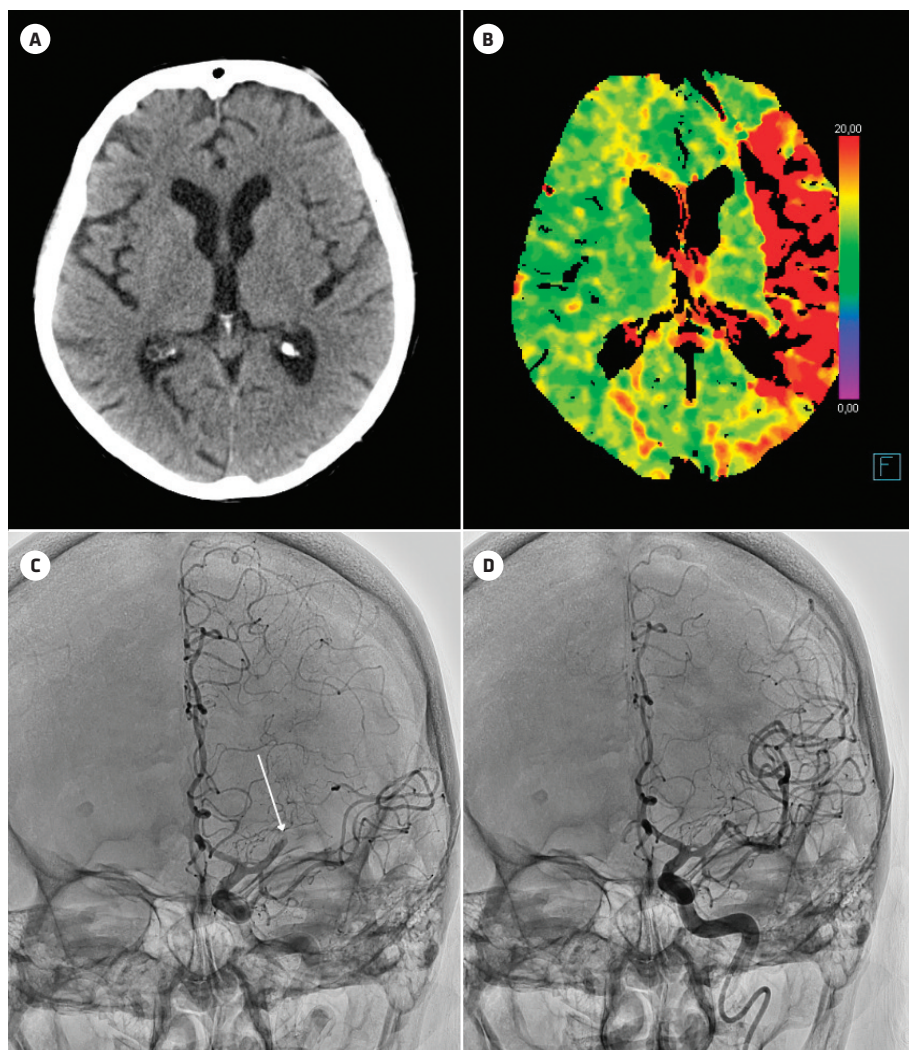
Mehanska endovaskularna trombektomija

MT se je pri zapori velikih arterij izkazala za uspešnejšo od IVT. Če pri bolniku z akutno IMK CT-angiografija pokaže zaporo velike arterije (notranja karotidna arterija, začetni del srednje možganske arterije, bazilarna arterija), se posvetujemo z interventnim radiologom in razmišljamo o morebitni MT. V primeru, da ni možna takojšnja izvedba MT, bolnik najprej dobi IVT (10).

MT je mogoče izvesti do 6 ur po akutnem nastanku simptomov IMK. Časovno okno je mogoče razširiti celo do 24 ur po začetku simptomov, če pred tem izvedene preiskave (MR oz. CT glave in CT-perfuzija) pokažejo, da spremembe niso nepovratne (slika 4.4) (10).

Leta 2015 je pet neodvisnih randomiziranih raziskav primerjalo izid zdravljenja z MT in IVT pri bolnikih z akutno zaporo velikih možganskih arterij v sprednjem povirju. Ugotovili so pomembno boljši izid in enako število zapletov po MT v primerjavi z IVT. Prednost MT pri akutni IMK je njena visoka učinkovitost v primerjavi z IVT, ob čemer je manjša možnost nastanka sistemske krvavitve. Slabost MT je predvsem zapletenost posega, ki ga opravljajo le v specializiranih bolnišnicah (v Sloveniji sta to Univerzitetna klinična centra v Ljubljani in Mariboru). Poseg se namreč izvaja v anesteziji, potrebna je stalna

pripravljenost visoko specializiranega tima – žilnega nevrologa, interventnega radiologa in anesteziologa. Priprava na poseg je običajno dolgotrajnejša kot pri IVT. Poleg tega je MT invazivni endovaskularni poseg z možnimi zapleti. Za razliko od IVT MT ne omogoča rekanalizacije manjših žil (10).



Slika 4.4. Akutna ishemična možganska kap; zdravljenje z mehansko revaskularizacijo ob neznanem časovnem oknu. Nativni CT glave ob sprejemu (A) ni prikazal sveže demarkirane ishemije ali krvavitve. Likvorski prostori so primerno široki, brez pomikov možganovine. Zaradi neznanega trajanja simptomov je bila opravljena še CT-perfuzija (B), ki prikazuje obsežno področje penumbre (obarvano rdeče). Opravljeni sta bili intravenska tromboliza in mehanska trombektomija. Pred revaskularizacijo je na digitalni subtrakcijski angiografiji (DSA) (C) vidna zapora srednje možganske arterije v osrednjem segmentu M1 z razvitimi kolateralami (puščica). Po revaskularizaciji se je pretok popolno vzpostavil (D). Tudi kontrolni nativni CT glave po 24 urah ni pokazal znakov demarkirane ishemije.

SUBAKUTNA ISHEMIČNA MOŽGANSKA KAP

Po IVT ali MT je bolnika priporočljivo namestiti v enoto za možgansko kap, kjer visoko specializirana večdisciplinarna ekipa skrbi za preprečevanje ponovnih IMK in drugih zapletov ter hitro rehabilitacijo bolnikov (glej poglavje Univerzalni pristop k obravnavi bolnika z možgansko kapjo). To obdobje imenujemo subakutna IMK.

Nadzor bolnika v subakutnem obdobju

Za boljši izid zdravljenja je bistveno ohranjanje optimalnega pretoka skozi zožene možganske arterije in kolaterale. V ta namen je potrebno vzdrževanje optimalne hidracije oz. euvolemije, dovolj visokega krvnega tlaka in ležanje na vodoravni podlagi. Poleg tega je nujno zdravljenje hipo- ali hiperglikemije, uvedba antiagregacijskega zdravljenja in zdravljenje morebitne hipertermije (12).

Morebitno arterijsko hipotenzijo zdravimo z nadomeščanjem tekočin. Največkrat za to uporabimo fiziološko raztopino. Bolnik naj bi v akutni fazi IMK večino časa ležal na vodoravni podlagi – izjemo predstavlja hranjenje, predvsem če ima bolnik disfagijo (12).

Arterijske hipertenzije v akutni fazi IMK praviloma ne zdravimo. Raziskave so namreč pokazale škodljiv učinek na izid zdravljenja ob zmanjšanju krvnega tlaka v prvih 24 urah po nastopu IMK. Arterijski tlak v akutni fazi znižujemo le ob revaskularizacijskem zdravljenju. V prvih 24 urah po IVT je tako priporočeno vzdrževanje tlaka $< 180/105$ mmHg, po uspešni MT pa vzdrževanje sistoličnih vrednosti krvnega tlaka v območju 140–160 mmHg. Nižanje krvnega tlaka se priporoča tudi, če ima bolnik akutno organsko odpoved zaradi hipertenzije (kongestivna srčna odpoved, miokardni infarkt, hipertenzivna encefalopatija, disekantna aortna anevrizma itd.). V akutni fazi IMK so za natančno zniževanje krvnega tlaka najbolj primerna zdravila s kratko razpolovno dobo (npr. urapidil (intravensko), kaptopril (sublingvalno)) (12).

Razlog za nadziranje krvnega tlaka po revaskularizaciji je možnost hemoragične transformacije ishemičnega infarkta. Po odprtju arterije (z IVT ali MT) priteče v delno nekrotično možgansko tkivo kri in ob zvišanem krvnem tlaku je verjetnost krvavitve v ta predel velika. Če pa arterija ostane zaprta, znižanje tlaka lahko ogrozi preživetje penumbre.

Antihipertenzivno zdravljenje lahko počasi začnemo titrirati do želenih vrednosti krvnega tlaka šele nekaj dni po akutni fazi oz. po tem, ko se nevrološko stanje stabilizira. V subakutnem obdobju je koristno povprečno znižanje krvnega tlaka; sistolične vrednosti za približno 10 mmHg in diastolične vrednosti za približno 5 mmHg. Pri bolnikih, ki so pred nastopom IMK prejeli antihipertenzivna zdravila, priporočamo ponovno uvedbo nekaj dni po nastopu IMK (12).

V akutni fazi IMK je za boljši izid bolezni bistveno tudi vzdrževanje normoglikemije in normalne telesne temperature. Ti in ostali ukrepi so podrobneje opisani v poglavju Univerzalni pristop k bolniku z možgansko kapjo.

Že v akutni fazi IMK se običajno odločimo za uvedbo antiagregacijske zaščite. Klasična antiagregacijska zaščita po IMK je acetilsalicilna kislina (aspirin). (Več o antiagregacijski zaščiti po akutni možganski kapi je napisano v poglavju Sekundarna preventiva ishemične možganske kapi.) Raziskave kažejo, da uvajanje AKZ v akutni fazi IMK večinoma ni priporočljivo.

SEKUNDARNA PREVENTIVA ISHEMIČNE MOŽGANSKE KAPI

Kot že navedeno, se najprej trudimo najti vzrok za nastanek IMK glede na TOAST-klasifikacijo in bolnika usmerjeno zdraviti, kot je prikazano v tabeli 4.3. Ob tem je nujna tudi sekundarna preventiva ateroskleroze, kjer je potrebno bistveno močnejše zdravljenje ateroskleroze, saj bolnik po IMK spada v skupino najbolj ogroženih.

Tabela 4.3. Prikaz usmerjene sekundarne preventive glede na vzrok ishemične možganske kapi (13).

Vzrok ishemične možganske kapi	Glavne oblike zdravljenja
Ateroskleroza velikih arterij	revaskularizacija karotidnih arterij in nespecifična sekundarna preventiva
Kardioembolizem	antikoagulacijska zaščita in nespecifična sekundarna preventiva
Bolezni malih arterij	nespecifična sekundarna preventiva
Ostali določeni vzroki	specifično zdravljenje vzroka (npr. vaskulitisa, trombofilije, genetsko svetovanje itd.)
Nedoločen vzrok oz. kriptogena ishemična možganska kap	nespecifična sekundarna preventiva

Nespecifična sekundarna preventiva

Poleg usmerjenega zdravljenja vzroka IMK je treba poskrbeti za preventivo aterosklerozične bolezni oz. mikroangiopatije. Bolniki po IMK/TIA spadajo v skupino z najvišjim tveganjem za ponovni možganskožilni kot tudi srčno-žilni dogodek, zaradi česar so njihove tarčne vrednosti krvnega tlaka in holesterola bistveno drugačne kot pred IMK (tabela 4.4) (13).

Trenutne smernice Ameriškega združenja za srce (American Heart Association, AHA) priporočajo ciljni sistolični krvni tlak < 130 mmHg in diastolični < 80 mmHg, ki pa jih poskušamo doseči šele po obdobju akutne ishemije. Obseg znižanja krvnega tlaka je pri preprečevanju pomembnejši kot izbrana skupina antihipertenzivnih zdravil. Bolnikom

Tabela 4.4. Ocena tveganja za nastanek srčno-žilnega dogodka. SCORE – 10-letna ocena tveganja za srčno-žilni dogodek (priloga 8) (13, 14). GFR – glomerulna filtracija (angl. *glomerular filtration rate*), LDL – lipoprotein nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*)

Ocenjeno tveganje	Merila	Ciljna vrednost holesterola LDL
Zelo visoko tveganje	Posamezniki: • s predhodno možgansko kapjo, • s sladkorno boleznijo tipa 2 s pridruženno okvaro tarčnega organa, • s pridruženim pomembnim dejavnikom tveganja ali • hudim ledvičnim popuščanjem; GFR < 30 ml/min/1,73 m² • SCORE ≥ 10 %	< 1,4 mmol/l
Visoko tveganje	Posamezniki: • z opazno povišanim posameznim dejavnikom tveganja, predvsem povišan celokupni holesterol (> 8 mmol/l) ali visok krvni tlak (> 180/110 mmHg), • z zmernim kroničnim ledvičnim popuščanjem (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ali • večina ljudi s sladkorno boleznijo (razen mladi ljudje s sladkorno boleznijo tipa 1 brez drugih dejavnikov tveganja) • SCORE ≥ 5 % in < 10 % za 10 let	< 1,8 mmol/l
Zmerno tveganje	• SCORE ≥ 1 % in < 5 % za 10 let	< 2,6 mmol/l
Nizko tveganje	• SCORE < 1 %	< 3,0 mmol/l

po IMK je treba glede na izhodiščno vrednost prepoloviti koncentracijo holesterola v lipoproteinih nizke gostote (angl. *low-density lipoproteins*, LDL) in ga znižati pod 1,4 mmol/l. V ta namen se uporabljajo visokopotentni statini (rosuvastatin, atorvastatin) in po potrebi ezetimib. Če to zdravljenje ne zadošča, se poslužujemo tudi bioloških zdravil – inhibitorjev encima PCSK9 (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Kontraindicirano je hormonsko nadomestno zdravljenje (13, 14).

Pri sekundarni preventivi je treba upoštevati tudi načela primarne preventive.

Antiagregacijska in antikoagulacijska zaščita

Pri bolnikih z nekardioembolično IMK je večinoma priporočena uvedba antiagregacijske zaščite. Običajna antiagregacijska zaščita po IMK je aspirin, možni so tudi klopidoget, tiklopidin in kombinacija dolgodelujočega dipirimola z aspirinom (13, 14).

Kombinacija aspirina in klopidogeta je dokazano učinkovita pri bolnikih po manjši IMK ali TIA, še posebej če klinična slika niha. Kombinacijo predpišemo le za krajše obdobje – običajno tri tedne (manj kot do tri mesece), saj je na dolgi rok tveganje za hemoragično transformacijo IMK večje. Dvojna antiagregacijska zaščita v trajanju do treh mesecev je priporočljiva tudi pri bolnikih s simptomatsko znotrajlobanjsko stenozo ali po vstavitvi žilne opornice v vratne ali znotrajlobanjske arterije. Pomembno pa je, da po treh mesecih spet nadaljujemo z enojno antiagregacijsko zaščito (13, 14).

Pri bolnikih z AF, ki so ogroženi za ponovno IMK, se za uvajanje AKZ odločamo glede na velikost same lezije. Strogih pravil tu ni, večinoma uvedemo AKZ med 1–14 dni po IMK. Upoštevamo t. i. Dienerjevo izkustveno pravilo: AKZ uvajamo 1 dan po TIA, 3 dni po manj obsežni IMK, 6 dni po srednje obsežni IMK in 12 dni po obsežni IMK. Pri srednje obsežni ali obsežni IMK je nujen nadzorni CT glave pred uvajanjem AKZ. Pri bolnikih z drugimi vzroki kardioembolične IMK se za čas uvedbe AKZ odločimo glede na ogroženost za ponovno IMK (npr. pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami AKZ uvedemo praktično takoj po IMK) (13, 14).

Od oralnih AKZ prihajajo v poštev antagonisti vitamina K, najpogosteje je to varfarin. Metabolizem varfarina je zapleten in nanj vplivajo hrana in zdravila. Potreben je reden nadzor hemostaze z uporabo delnega tromboplastinskega časa z mednarodno umerjenim razmerjem (angl. *international normalized ratio*, INR). Ciljne vrednosti INR za bolnike z AF znašajo 2–3, pri bolnikih z mehanskimi srčnimi zaklopkami pa najpogosteje 2,5–3,5. Vrednosti INR nad 4 zelo povečajo tveganje za krvavitev, zato je INR treba redno spremljati in paziti, da zaradi raznolikih interakcij ne pride do prekoračitve ali prenizke vrednosti INR (12, 13).

Protiučinkovina za varfarin je vitamin K, ki pa deluje relativno počasi. Normalizacijo hemostaze lahko dosežemo tudi z uporabo sveže zmrznjene plazme ali protrombinskega kompleksa, ki delujeta hitro, vendar imata prokoagulabilen učinek (12, 13).

V zadnjem desetletju se kot oralna AKZ uporablja v glavnem nova oralna antikoagulacijska zdravila (NOAK), mednje sodijo dabigatran, rivaroksaban, apiksaban in edoksaban. Dabigatran deluje kot neposredni inhibitor trombina, ostali trije NOAK pa kot inhibitorji faktorja Xa. Predpisujemo jih pri bolnikih z AF in globoko vensko trombozo, pri ostalih indikacijah za AKZ (umetne srčne zaklopke, muralni trombi, miokardni infarkt itd.) pa za zdaj še vedno predpisujemo antagoniste vitamina K.

NOAK so sicer varnejša zdravila kot varfarin, ob čemer pa so enako ali bolj učinkovita pri preprečevanju ishemičnih dogodkov. Idarucizumab je monoklonsko protitelo, ki v nekaj minutah izniči učinek dabigatrana in ob tem nima protrombogenih učinkov. Za

ostale NOAK (rivaroksaban, apiksaban in edoksaban) je v uporabi protrombinski kompleks, vse bolj pa se uveljavlja tudi specifična protitučnikovina andexanet alfa (13). Tako protrombinski kompleks kot andexanet alfa imata protrombogene lastnosti.

ZAKLJUČEK

Ishemična možganska kap je pogost vzrok smrtnosti in najpogostejši vzrok invalidnosti v svetu. Z ukrepanjem kmalu po nastopu IMK lahko preprečimo leta invalidnosti. Možnost trombolitičnega zdravljenja v dokaj ozkem terapevtskem oknu kot tudi razvoj intervencnih posegov so spremenili obravnavo akutne IMK, ki jo vse pogostejše lahko učinkovito zdravimo. Nič manj pomembna pa ni sekundarna preventiva IMK, ki na dolgi rok zmanjša incidenco ponovnih IMK.

POUDARKI POGlavJA

- IMK je najpogostejši podtip možganske kapi.
- Vzroki IMK so najpogostejše arterio-arterijska embolizacija iz aterosklerotično spremenjenih arterij v vratu, kardioembolizem in *in situ* tromboza.
- Pri tretjini primerov IMK ne uspemo odkriti vzroka, takrat govorimo o kriptogeni IMK.
- Že po morfološkem izgledu lahko sklepamo na etiologijo IMK.
- Embolične kapi so klinaste oblike in zajemajo možgansko skorjo, medtem ko *in situ* tromboze običajno povzročijo manjši infarkt globljih delov možganov.
- IMK se klinično pokaže kot nenaden nevrološki izpad, ki ustreza povirju posamezne arterije.
- TIA se v 24 urah razreši spontano. Je napovedni kazalec za IMK v prihodnosti.
- Prva slikovna preiskava pri sumu na IMK je nativni CT glave, ki omogoča izključitev znotrajlobanjske krvavitve in demarkirane ishemije.
- Za prikaz zapore večjih arterij poleg nativnega CT v akutni fazi uporabljamo še CT-angiografijo.
- Za razrešitev ishemije uporabljamo IVT in MT.
- MT je učinkovitejša in varnejša metoda, prav tako pa omogoča vzročno zdravljenje v daljšem časovnem oknu, vendar pride v poštev le ob zapori velike arterije, poleg tega pa je na voljo zgolj v večjih specializiranih bolnišnicah.
- Za boljši izid zdravljenja je bistveno ohranjanje optimalnega pretoka skozi zožene možganske arterije in kolaterale.
- V akutni in subakutni fazi IMK je potrebno vzdrževanje euvolemije, dovolj visokega krvnega tlaka, ležanje na vodoravni podlagi, zdravljenje hipo- ali hiperglikemije in morebitne hipertermije.
- Izid zdravljenja je odvisen od številnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši velikost in mesto IMK, starost, stanje pred IMK, čas do IVT ali MT in zdravljenje v enoti za možgansko kap.

LITERATURA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, 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): 2064–89.
2. Chugh C. Acute ischemic stroke: Management approach. *Indian J Crit Care Med*. 2019; 23 (2): 140–6.
3. Chen PH, Gao S, Wang YJ, et al. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012; 18 (6): 452–6.
4. 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 (1): 35–41.
5. Smith AG, Rowland Hill C. Imaging assessment of acute ischaemic stroke: A review of radiological methods. *Br J Radiol*. 2018; 91 (1083): 20170573.
6. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: A scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009; 40 (11): 3646–78.
7. Mohammaden MH, Haussen DC, Al-Bayati AR, et al. Stenting and angioplasty in neurothrombectomy: Matched analysis of rescue intracranial stenting versus failed thrombectomy. *Stroke*. 2022; 53 (9): 2779–88.
8. Fonseca AC, Merwick Á, Dennis M, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2021; 6 (2): CLXIII–CLXXXVI.
9. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021; 6 (1): I–LXII.
10. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019; 4 (1): 6–12.
11. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023; 8 (1): 8–54.
12. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021; 6 (2): II.
13. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52 (7): e364–467.
14. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022; 7 (3): I–II.