

POSTUPCI LIJEČENJA MOŽDANIH ANEURIZMI

Savić, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:634729>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josip Savić

POSTUPCI LIJEČENJA MOŽDANIH ANEURIZMI

Diplomski rad

Rijeka, 2019

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josip Savić

POSTUPCI LIJEČENJA MOŽDANIH ANEURIZMI

Diplomski rad

Rijeka, 2019

Mentor rada: Prof.dr.sc Darko Ledić, dr. med ,specijalist neurokirurgije

Diplomski rad ocjenjen je dana na Medicinskom fakultetu u Rijeci

pred povjerenstvom u sastavu:

1.Prof.dr.sc. Mira Bučuk

2. Prof.dr.sc Alen Protić

3. Prof.dr.sc. Josip Španjol

Rad sadrži 25 stranica, 0 slika, 1 tablicu, 17 literaturnih navoda

Zahvaljujem se svom mentoru Prof.dr.sc Darku Lediću koji mi je pomogao pri pisanju ovog diplomskog rada ,ali prije svega na njegovom trudu i pristupu u radu sa studentima da nam približi naš budući poziv te je to jedan od razloga zbog kojeg sam zavolio neurokirurgiju.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. Postupci liječenja moždanih aneurizmi.....	4
3.1. Klinička slika moždanih aneurizmi.....	4
3.2. Dijagnostika intrakranijskih aneurizmi.....	6
3.3. Komplikacije rupture moždanih aneurizmi.....	7
3.4. Liječenje moždanih aneurizmi.....	10
3.5. Kirurško liječenje moždanih aneurizmi.....	11
3.6. Endovaskularni način liječenja moždanih aneurizmi.....	15
3.7. Odabir načina liječenja moždanih aneurizmi.....	18
4. RASPRAVA.....	20
5. ZAKLJUČAK.....	21
6. SAŽETAK.....	21
7. SUMMARY.....	22
8. REFERENCE.....	23
9. ŽIVOTOPIS.....	25

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CT-računalna tomografija

CTA-Računalno tomografska angiografija

GCS-Glasgowska ljestvica kome

ICH-intracerebralni hematomi

MRA- Magnetna rezonantna angiografija

PEEP- pozitivni tlak na kraju ekspirira

SAH- subarahnoidalno krvarenje

SDH-subduralni hematomi

SVT-supraventrikularna tahikardija

TCD-Transkranijalni dopler

VF-ventrikularna fibrilacija

WFNS-ljestvica svjetske udruge neurokirurških društava

1.UVOD

Moždane aneurizme predstavljaju patološki proširen dio tj. segmenti intrakranijskih arterija koji mogu biti različitog oblika ,a uzrok je slabost stjenke krvne žile na koju djelovanjem arterijskog krvnog tlaka dolazi do ispušćenja iste. Uzrok nastanka intrakranijalnih aneurizmi mogu bit i arteriosklerotične promjene u krvnim žilama uz to uzrok dotičnih mogu biti i upalne promjene, tumori i traume koje su izrazito rijetke. Najčešći oblik intrakranijskih aneurizmi je sakularni koji tvore okrugla ili lobularna izbočenja arterijske stijenke. Otprilike 2% odrasle populacije ima istu a tipično su smještene segmentima arterijskih bifurkacija te je najčešće sjelo je na Willisovu arterijskom krugu (1) .

Uz sakularne oblike intrakranijskih aneurizmi po morfologiji postoje još fuziformne (vretenaste) i disecirajuće.(6) Do 85% aneurizmi se nalazi na prednjem djelu endokranijske cirkulacije koju čine unutrašnja karotidna arterija i njene grane a u otprilike 15 % pripada stražnjoj, tj. vertebrobazilarnoj cirkulaciji .(2) Aneurizme osim oblika anatomski možemo podijeliti po njihovoj veličini kao i širina vrata. Aneurizme po kriteriju veličine dijele se na vrlo male koje su manje od 3mm ,male čiji je promjer od 4 do 9mm zatim velike čiji je promjer veći od 10mm te orijaške čiji je promjer veći od 25mm. (3). U odraslih većina aneurizmi je promjera manjeg od 10mm. Aneurizme su većini slučajeva klinički bez simptoma do trenutka kad svojim daljnjim širenjem ne iritiraju susjedne strukture te se iz tog razloga se radiološki dijagnosticiraju većinom slučajno . Kliničko očitovanje prisutnosti intracerebralnih aneurizmi se najčešće očituje rupturom aneurizme koja je najozbiljnija komplikacija pri kojem nastaje intarcerebralno krvarenje ili

subarahnoidalno krvarenje(SAH), a ponekad je moguć prodor u krvi u moždane kljetke samim time je životno ugrožavajuće stanje te zahtjeva hitnu medicinsku obradu (4).

Uzrok ruptura moždanih aneurizmi jeste slabost stjenke aneurizme te iz tog razloga mogu nastati u stanju potpunog mirovanja ali najčešće im prethodi djelatnosti koje dovode do povećanja intrakranijskog tlaka kao što su; tjelesna naprezanja, orgazam ,kašljanja, nagla sagibanja tijela (1) .Dio intrakranijalnih aneurizmi mogu trombozirati ,a tim se spontano isključuju iz cirkulacije(5). Dugo vremena metoda izbora liječenja intrakranijskih aneurizmi je bila neurokirurška metoda međutim razvojem invazivne radiologije metode su napredovale u kojima su ostvareni dobri rezultati u liječenju aneurizmi te je pružena mogućnost minimalno invazivnog zahvata u liječenju istih. Međutim uz razvoj radioloških metoda razvijale su se i neurokirurške pa su i one omogućile minimalno invazivne pristupe.

2.SVRHA RADA

Moždane aneurizme su poznate u medicini dug niz godina međutim razvojem medicine i dijagnostičkih metoda je došlo do suvremenih pristupa liječenja istih. Dugo vremena metoda izbora liječenja intrakranijskih aneurizmi je bila neurokirurška metoda međutim razvojem invazivne radiologije metode su napredovale u kojima su ostvareni dobri endovaskularni rezultati u liječenju aneurizmi te je pružena mogućnost minimalno invazivnog zahvata u liječenju istih. Međutim uz razvoj radioloških metoda razvijale su se i neurokirurške pa su i one omogućile minimalno invazivne pristupe te dobre rezultate u liječenju intrakranijskih aneurizmi. Samim time cilj ovog rada je usporediti dotične postupke liječenja moždanih aneurizmi kao i njihove indikacije i komplikacije.

3. Postupci liječenja moždanih aneurizmi

3.1. Klinička slika moždanih aneurizmi

Klinička slika moždanih aneurizmi se razlikuje u rupturiranih i nerupturiranih oblika. Većina nerepturiranih aneurizmi je asimptomatska te se prikazuju nespecifičnim simptomima te otkrivaju slučajno pretragama koje nisu bile radno dijagnostički usmjerene u otkrivanju aneurizmi te se najčešće otkrivaju slikovnim pretragama. Nereupturirane aneurizme se mogu očitovati glavoboljom, ishemijskim zbivanjima u mozgu kao i parezom kranijalnih živaca kojima je uzrok pritisak aneurizme na susjedne anatomske strukture. Patofiziologija nastanka cerebrovaskularne ishemije može biti stvaranje tromba u aneurizmatskoj vreći koji može dovesti do embolizacije distalnih dijelova te krvne žile.

Ruptura intrakranijalnih aneurizmi se očituje intrakranijalnim krvarenjem u kojem je najčešće subarahnoidalno krvarenje (SAH) ali se može i rjeđe prezentirati akutnim subduralnim hematomom (SDH) ili intracerebralnim hematomom (ICH). Najčešći simptom subarahnoidalnog krvarenja je iznenadna, žestoka glavobolja koja nastaje iza tjelesnih naprezanja i doseže svoj maksimalni intenzitet unutar nekoliko sekundi te uz to se javlja koćenje šije koja upućuje na meningizam. (1) U otprilike 30% pacijenata u kojih je došlo do ruptуре aneurizme glavobolja je lokalizirana na strani ruptуре. (13) Samim time intrakranijalno krvarenje kao i ruptura aneurizmi se prikazuje pojavom sindroma moždanog udara (apopleksija) koji nastupa naglo. Te klinički simptomi ovise o mjestu kao i opsegu hemoragije ili krvarenja koji se očituju neurološkim poremećajima koji imaju različitu prezentaciju od blage glavobolje pa sve do duboke nesvijesti. Pri procjeni kliničke slike subarahnoidalnih krvarenja postoji Hunt-Hessova ljestvica za procjenu. U istoj nultoj stupanj predstavlja nerupturirana aneurizma, prvi stupanj predstavlja asimptomatska

glavobolja koja je blaga te je prisutno kočenje šije ,u drugom stupnju ne postoji akutna meningalna ili moždana reakcija ali je prisutan neurološki deficit, u trećem stupnju prisutna je pareza kranijalnih živaca uz to glavobolja srednjeg do jakog karaktera uz koju je prisutno kočenje šije, neurološki deficit i letargija, slijedom četvrti stupanj je okarakteriziran stuporom ,osrednjom do izrazitom hemiparezom kao i početnim znakovima decerbracije, te peti ili zadnji stupanj Hunt-Hessove ljestvice se očituje dubokom komom , moribudnim stanjem kao i decerbirajuća rigidnost.(4) Uz navedenu ljestvicu za procjenu kliničkog stanja koristi se i Glasgowska ljestvica kome (GCS) kao i ljestvica svjetske udruge neurokirurških društava(WFNS). Patofiziologija navedenih simptoma su povezani s prisutnošću krvi i njezinih iritirajućih komponenti u prostoru između moždanih ovojnica pije i arahnoideje te iz tog razloga se javlja nuhalana rigidnost, glavobolja te fotofobija koji su znakovi nadražaja moždanih ovojnica. Poremećaj svijesti će bit prisutniji što je krvarenje bliže moždanom deblu, a što su udaljenije od istog dovodi do neuroloških poremećaja koji su specifični po sjelu kao i samom opsegu krvarenja.(1) Krvarenja koja su nastala iz rupturiranih anurizmi na području karotide ili stražnje komunikantne arterije mogu prouzročiti proširenje zjenice (midrijaza) koja nastaje zbog samog podražaja okulomotoričkog živca koji je pritisnut uz rub klivusa. Krvarenja u blizini ili samom ponsu dovode do nesvijesti te u većini slučajeva uzrokuju obostrano sužavanje zjenica tj. miozu. (4) Krvarenje u malom mozgu zajedno sa ponosom cine oko 10% slučajeva intracerebralnih krvarenja , a prezentiraju se kao kompresija produžene moždine i dišnih središta te rijetko kao ataksije. (1) Zbog mogućnosti stvaranja ugruška kao posljedica krvarenja postoji mogućnosti nastanka hidrocefalusa koji može biti i opstruktivni kao i komunicirajući. U 21% rupturi aneurizmi se javlja akutni hidrocefalus.(13) U slučaju opstruktivnog hidrocefalusa ugrušci se stvaraju u moždanim

komorama koji dovode do otežanog ili nemogućeg protoka cerebrospinalnog likvora za razliku od komunicirajućeg hidrocefalusa gdje dolazi do stvaranja ugrušaka u arahnoidalnim granulacijama i samim tim smanjene reapsorpcije likvora. Posljedično dolazi do rasta intrakranijskog tlaka (ICP) koji svojim načinom djelovanja može rezultirati smanjenim protokom krvi, prouzročiti moždano uklještenje kao i parenhimne infrakcije. (9) Prezentacija povišenja intrakranijskog tlaka ICP se očituje simptomima povraćanja, smanjenim stupnjem svijesti kao i anizokrijom. Uz to povećanje intrakranijskog tlaka (ICP) može dovesti do edema papile kao i obostrane pareze nervusa abducenta. Opisani klinički poremećaji nisu odlučujući u donošenju definitivne dijagnoze te su samim time potrebne ciljane pretrage iz razloga što se diferencijalno dijagnostički se može smuljati na ishemijski inzult kao i poremećaja koji su nastali zbog izmjene tvari ili otrovanja koji se prikazuju sa dubokom nesvijesti pa čak i komom. (1)

3.2. Dijagnostika intrakranijskih aneurizmi

Radiološke pretrage uz neurološki klinički status jedan od najbitnijih faktora u dijagnostici moždanih aneurizmi. Samim time dijagnostička metoda izbora u radiološkom smislu je računalna tomografija mozga (CT) uz to bi bilo potrebno prikazati intrakranijske žile a to je moguće uz korištenje angiografije računanom tomografijom (CTA) ili digitalne subtrakcijske angiografije (DSA) te po potrebi moguće je napraviti (MRA). Radiološke dijagnostičke metode bi u pravilu morale biti obavljene unutar 24 sata. (7)

Pri procjeni subarahnoidalnog krvarenja koji predstavlja najčešći oblik krvarenja u slučaju rupture aneurizme može poslužiti Fisherova ljestvica kojom se procjenjuje mogućnost nastanka vazospazma a sama se temelji na analizi CT snimke. Na CT snimkama sa postkontrastnom upotrebom intrakranijske aneurizme se prikazuju u obliku okruglih hiperdenznih tvorbi te one

imbibiraju nakon uporabe kontrastnog sredstva, te bi trebale biti vrlo bliske krvnim žilama uz kojih potječu .(8) Senzitivnost CTA je otprilike 90%u utvrđivanju aneurizmi promjera koje su manje od 2 mm u promjeru.(6) Uporabom računalne obrade moguće je trodimenzijalno prikazivanje volumno osjenčanih prikaza prikazati precizno polazište aneurizme kao i prikazati morfološke i anatomske osobine iste , a to su; orijentacija fundusa , sama veličina kao i širinu vrata aneurizme. Prije navedeno doprinosi ispravnosti izbora terapijskog postupka koji može bit otvorena neurokiruška operacija ili endovaskularni postupak.(8) Digitalna subtrakcijska angiografija omogućuje prikaz manjih aneurizmi u slučaju negativnog nalaza CTA. Angiografija magnetskom rezonancom (MRA) ima svoju primjenu u dijagnosticiranju ponajprije nerupturiranih aneurizmi može se primijeniti i u dijagnostičkom postupku rupturiranih aneurizmi.(6) Lumbalna punkcija se može koristit kao dokaz krvi u cerbrospinalnom likvoru ,samim time može biti korisna ali zbog mogućnosti da pri intracerebralnom krvarenju ne mora biti nužno primjesa krvi. Iz tog razloga je specifičnije CT snimanjem dokazati krvarenje.(1) Transkranijski dopler (TCD) je neinvazivna metoda gdje pomoću polu-kvantitativno mjerenja brzine protoka krvi u određenoj arteriji kroz lubanju po principu ultrazvučnog faznog pomaka se može utvrdit sužavanje arterijskog lumena zbog povećanja brzine protoka krvi kroz istu šta nas može uputit na vazospazam koji nastaje prilikom subarhnoidalnog krvarenja.(13)

3.3. Komplikacije rupture moždanih aneurizmi

U slučaju rupture intracerebralnih aneurizmi koje se prezentiraju sa subarhnoidalnim krvarenjem(SAH) 10 do 15 posto pacijenata umre prije dolaska medicinske pomoći ili medicinske intervencije uz to sam mortalitet u prvih nekoliko dana je otprilike 10%.(13) Uz komplikacije koje su navedene pod simptomima postoje specifične manifestacije koje uzrokuju komplikacije kod

pacijenata sa rupturom moždanih aneurizmi poput neurološke kardiomiopatije uzrokovane stresom (eng. Neurogenic stress cardiomyopathy-NSC) zatim neurološki uzrokovan plućni edem (eng. Neurogenic pulmonary edema) te vazospazam moždanih žila.

Neurološka stres kardiomiopatija se manifestira oštećenom srčanom funkcijom koja se ne može pripisati temeljnoj bolesti koronarnih arterija ili samim anomalijama miokarda a očituje se smanjenom ejectiveskom frakcijom. Može biti reverzibilna međutim specifična je po tome što srčani enzimi poput troponina koji su markeri ishemije miokarda imaju tendenciju da su niži od očekivanog za stupanj oštećenja miokarda. Samim time možemo razlikovati akutni infarkt miokarda od neurološke stres kardiomiopatije. Pretpostavlja se da je patofiziološki mehanizam uvjetovan izlučivanjem kateholamina (adrenalin, noradrenalin) vjerojatno u sinaptičkim završecima miokarda koja nastaje kao posljedica porasta intrakranijskog tlaka (ICP) zbog subarahnoidalnog krvarenja (SAH) koja je uzrokuje stimulaciju hipotalmusa, sve to dovodi do pojačane kontrakcije miocita koja vodi u ozljedu miokarda. Moguće manifestacije su hipotenzija, aritmije, kronično zatajenje srca, smanjena kontraktilnost srca, te u 10% slučajeva akutni infarkt miokarda zbog toga postoji mogućnost pogoršanja cerebralne ishemije. Vrhunac incidencije je od 2 do 14 dana od subarahnoidalnog krvarenja ali u većini slučajeva se stanje vrati u prvobitno u roku od 5 dana.(13) Primjenom elektrogardiografije (EKG) u otprilike 50% slučajeva su vidljive patološke promjene koje se mogu prikazivati kao široki ili introvertirani T-valovi zatim Q-T produljenje, S-T elevacija ili depresija, pojava U-valova, prijevremenom kontrakcijom atrija ili ventrikula, supraventrikularnom tahikardijom (SVT), ventrikularnom fibrilacijom (VF).(13)

Neurološki plućni edem je stanje koje je povezano sa različitim intrakranijskim patologijama od kojih je subarahnoidalno krvarenje (SAH) uzrokovano rupturom aneurizmi, a

patofiziološku podlogu čine dva mehanizma koji su međusobno sinergistička. Jedan od njih je uzrokovan povišenjem intrakranijskog tlaka(ICP) koji dovodi do ekscitacije simpatičnog sustava koji dovodi do centralizacije krvotoka prema plućima te time uzrokuje povećanjem tlaka u plućnim kapilarama što dovodi povećane permeabilnosti ili propusnosti. Drugi sinergistički mehanizam nastaje porastom katekolamina koji dovode do poremećaja alveolarnog endotela te uzrokuje povećanu propusnost. Samim tim liječenje treba biti bazirano na mehaničkoj ventilaciji sa pozitivnim tlakom i niskom razinom pozitivnog tlaka na kraju ekspirira(PEEP) da bi se spriječilo kolabiranje alveola uzrokovanog sekrecijom u istima.(13)

Cerebralni vazospazam je stanje koje se najčešće javlja prilikom aneurizmatškog subarahnoidalnog krvarenja(SAH) ali prati i druga intrakranijska zbivanja poput traume glave, lumbalne punkcije, intraventrikularna krvarenja, infekcije i ozljede hipotalamusa. Vazospazam se može podijeliti na klinički i na radiografski. Klinički vazospazam predstavlja ishemijski neurološki deficit a karakterizira ga konfuzija ili smanjena razina svijesti s prisutnošću fokalnog neurološkog deficita poput govora ili motorike. Radiografski vazospazam je zapravo slikovno dokazano arterijsko sužavanje koje se prezentira na angiografiji uspoređenjem kontrastnog punjenja. Jedan i drugi se prezentiraju sljedećim kliničkim simptomima; promjenom razinom svijesti, letargijom, dezorijentiranošću i meningizmom. Uz to ako zahvaća prednju cerebelarnu arteriju nastaje sindrom prednje cerebralne arterije koji zbog smanjene perfuzije frontalnog režnja dovode do simptoma poput urinarne inkontencije, pospanosti, sporosti, odgode odgovora, zbunjenosti i šaputanja. Ako zahvaća srednju cerebralnu arteriju nastaje istoimeni sindrom koji se prezentira kliničkom slikom hemipareze, monopareze, afazije te ideomotorne i senzorne apraksije. Patofiziologija koja dovodi do navedenih simptoma je slabo shvaćena te se smatra da je cerebralni

vazospazam kronično stanje prilikom kojeg dolazi do dugoročnih promjena u morfologiji zahvaćenih krvnih žila. Smatra se da je uzrokovan izravnim medijatorima ili posrednicima koje dovode do kontrakcije glatkih mišića krvnih žila kao i oslabljenim odgovorom vazodilatnih medijatora. Tvorbe formirane krvarenjem poput oksihemoglobina koji pri doticaju vanjske stjenke krvne žile dovode do kontrakcije cerebralnih arterija uz to hemoglobin uklanja dušikov oksid koji je snažan vazorelaksans. Jedna od teorija je i disfunkcija endotela krvnih žila prilikom koje nastaje smanjena proizvodnja dušikovog oksida i prostociklina te prekomjerne proizvodnje endotelina 1 te uz to simpatička hiperaktivnost koja dovodi do vazokonstrikcije. Vazospazam se može dokazati transkranijalnim doplerom (TCD). Vidljive promjene na transkranijalnom dopleru mogu prethoditi kliničkim simptomima 24 do 48 sati te takav nalaz često upućuje na vazospazam prije nego što su vidljive kliničke promjene (13)

3.4. Liječenje moždanih aneurizmi

Cilj liječenja je postići potpunu okluziju intrakranijske aneurizme koje bi dovelo do uklanjanja iste iz krvotoka s tim da se održi normalan protok krvne žile koja posjeduje aneurizmu. Samim time se vrši i prevencija ruptur iste. (6) Optimalni tretman za liječenje moždanih aneurizmi ovisi o dobi i stanju pacijenta te anatomiji aneurizme i pripadajućoj krvnoj žili uz to i o sposobnosti kirurga i dostupnosti endovaskularnih mogućnosti liječenja. (13) Današnji načini liječenja pružaju različite pristupe liječenju aneurizmi od kojih je jedna kirurška metoda a druga endovaskularna metoda. Kirurško liječenje aneurizmi je poboljšano primjenom mikrokirurškog postupka koji omogućuje pristup većini aneurizmi u lubanjskoj šupljini, a samo isključivanje aneurizme iz krvne cirkulacije se obavlja postavljanjem kvačice koja se nalazi na vratu aneurizme.

3.5. Kirurško liječenje moždanih aneurizmi

Zbog primjene mikroskopa u neurokirurgiji počeli su se razvijati mikrokirurški postupci koji svojim načinom omogućili precizniji i sigurniji pristup u izvođenju minimalno invazivnih neurokirurških operacija. Samim time razvojem je omogućen pristup nedostupnim područjima mozga kao što su; pristup središnjem bazalnom djelu lubanjske osnovice kao i razvoj pristupa sa ograničenom ekspozicijom tzv. keyhole principima. Isti postupci su doveli do manje traume tkiva za vrijeme neurokirurških operacija. Keyhole pristup neurokirurškim operacijama se zasniva na specifičnim anatomskim prozorima kojima je omogućen pristup patološkim promjena poput aneurizmi, prilikom tog pristupa na putanji istog se nalaze važne anatomske tvorbe. Sam keyhole koncept je omogućen zbog primjene suvremenih dijagnostičkih metoda koje daju detaljan uvid u prikazu međusobnih anatomskih odnosa patoloških i normalnih struktura. Keyhole kraniotomski otvori mogu biti kirurški napravljeni na različitim mjestima koja su specifična za određena područja od kojih se najčešće koristi supraorbitalni prilikom kojeg je pristupni rez na obrvi, uz njega pristup je moguć temporalno, retrosigmoidno i interhemisferično. Međutim upotreba keyhole kraniotomije može ovisiti i o položaju patološke promjene u interkranijalnoj šupljini te samim tim pruža individualni pristup svakom pacijentu zasebno. Samim time prednosti su vidljive u vidu boljih postoperacijskih rezultata kao i smanjenim brojem komplikacija u odnosu na klasičnu kraniotomiju. Sve to dovodi do kraćeg boravka u bolnici poslije kirurških zahvata kao i manju incidenciju postoperativnih krvarenja, neuroloških oštećenja, ožiljnih promjena, infekcije i likvoreje što su prednosti minimalno invazivnih metoda u medicini (11). Zbog uskok vidnog kuta prilikom korištenja dotične metode postoji problem da određeni detalji budu skriveni iza ciljanih struktura kao i izvan pogleda operacijskog mikroskopa. Iz tog razloga nedostaci dotičnog pristupa

su smanjena osvijetljenost te položaj instrumenata koji su izrazito okomiti. Ti nedostaci su se u današnjici riješili uvođenjem endoskopa koji omogućuje bolju osvijetljenost kao i bolju razlučivost koja je posljedica same blizine i povećanja endoskopa te je omogućio pristup duboko smještenim aneurizmi.(12)

Cilj liječenja aneurizmi kirurškim putem je uklanjanje aneurizme iz krvotoka te zlatni kirurški standard predstavlja postavljanje klipse ili kvačice (eng. clipping) preko vrata aneurizme kojom se isključuje iz cirkulacije bez da dovede do okluzije krvne žile. Uz tu metodu postoje još kirurške metode omatanja ili premazivanja aneurizmi (eng. wrapping or coating) koje su podijeljene po materijalu koji se koristi. Cilj liječenja aneurizmi ne bi trebalo vršiti postupkom kirurškog namatanja međutim u situacijama gdje postavljanje kopče nije moguće predstavlja rješenje kao u slučajevima fuziformnih aneurizmi bazilarne arterije kao i razgranatih aneurizmi u kavernozi sinusa. Za omatanje aneurizmi se koriste različiti materijali poput mišića, pamuka, plastičnom smolom ili drugim polimerima te teflona i fibrinsko ljepilo.

Na ishod liječenja moždane aneurizme utječe faktor dali je aneurizma rupturirala ili je intaktna uz to lokalizacija , veličina i prostorna orijentacija aneurizme .Uz te čimbenike utječe opće stanje bolesnika, njegova dob kao i pridruženi komorbidity. Intracerebralni hematomi (ICH) kao i intraventrikulsko krvarenje isto utječu na ishod kirurškog liječenja.(6)

Indikacija za kirurško liječenje intaktne aneurizme tj. nerupturirane su postojanje SAH-a koje je uzrokovano krvarenjem druge aneurizme ,aneurizme koje se očituju simptomima , aneurizme kojima je promjer od 7 do 10 mm te se očekuje da će bolesnik imati još najmanje 12

godina života , te ako je aneurizma veća u promjeru od 5mm s tim da bolesnik spada u skupinu mladih ili srednjovječnih bolesnika.(6)

Ako je došlo do ruptуре aneurizme ,cilj je isključivanje aneurizme iz krvotoka da bi se spriječio ponovni nastup krvarenja iste. Samim tim se pristupa operacijskom liječenju aneurizme međutim u većini slučajeva ponovni nastup krvarenja je otprilike u 2 tjedna , te je indicirano učiniti kirurški zahvat što prije ako je to moguće unutar 48 sati. Ukoliko se operacija ne izvrši unutar tih 48 sati tj. ako je odgođena zbog nekog drugog razloga u većini slučajeva će se razvit vazospazam i edem mozga koja je posljedična reakcija na subarahnoidalno krvarenje (SAH). To dovodi do odgode operacije gdje je potrebno pričekat 10 do 14 dana da bi se komplikacije povukle(4). Samim time imamo hitnu operaciju kao i odgođenu operaciju rupturiranih aneurizmi koje će se izvoditi ovisno o općem i neurološkom kliničkom stanju bolesnika zatim ovisno o komplikacijama subarahnoidalnog krvarenja te ovisno o lokalizaciji aneurizme. Prednosti rane operacije su manja incidencija ponovnog krvarenja kao i umanjena vjerojatnost pojave vazospazma iz razloga što se prilikom zahvata odstrani krv iz subarahnoidalnog prostora samim time manja je mogućnost komplikacija kao i smanjenje vremena hospitalizacije. Međutim da bi se odlučilo na ranu operaciju (Tablica 1) postoje mnogi čimbenici koji utječu na njen izbor kao što su bolesnikova dob, druge kronične bolesti bolesnika , edem moždanog tkiva kao i količina krvi u subarahnoidalnom prostoru koje moraju biti potvrđene CT snimanjem, prisutnost intraparenhimskog krvarenja ,mogućnost vazospazma kao i ponovnog krvarenja te kliničko stanje bolesnika. Kasna operacija isto ima svoje prednosti jer je bolesnik hemodinamski stabilniji te je odsutan edem parenhima mozga.

Tablica 1. Čimbenici za rano i kasno kirurško liječenje

Čimbenici koji favoriziraju rano kirurško liječenje	Čimbenici koji favoriziraju odgodu kirurškog liječenja
dobro zdravstveno stanje bolesnika	loše zdravstveno stanje
dobro neurološko stanje bolesnika Hunt i Hess grade < 3	loše neurološko stanje bolesnika Hunt i Hess grade >4
velike količine subarhnoidalne krvi	značajan edem mozga vidljiv na CT-u
nestabilan krvni tlak, česti ili tvrdokrni napadaji	prisutnost aktivnog vazospazma
veliki ugrušak koji vrši kompresiju na okolne strukture	aneurizme koje su velike i teško dostupne npr. aneurizme na središnjem djelu
rana ponovna ili višestruka krvarenja	bazilarne arterije i bifurkaciji bazilarne arterije kao i gigantske aneurizme
Progresivna paraliza kranijalnih živaca, povećanje anurizme na ponovljenoj angiografiji	

3.6. Endovaskularni način liječenja moždanih aneurizmi

Endovaskularna neurokirurgija i interventna neuroradiologija (INR) kombiniraju tehnike temeljene na kateteru sa kontrastom i radiološkom snimanju a služe za dijagnozu i liječenje specifičnih stanja mozga i kralježnice. Za razliku od mikrokirušskog pristupa , endovaskularni pristup se temelji na primjeni zavojnica kojima se vrši okluzija anurizme te se postupak naziva tzv. rekonstruktivni endovaskularni pristup. Endovaskularni nekonstruktivni pristup se može po načinu izvođenja podjeliti na endosakularne i endoluminalne pristupe. Kod endosakularnog pristupa aneurizma se ispunjava embolijskim materijalom čime se potiče tromboza vrećice anurizme i samim time se dovodi do njezinog isključivanja iz krvotoka. Kod endoluminalnog pristupa osim okluzije aneurizme vrši se i reparacija stjenke krvne žile a to se postiže primjenom stenta. Uz upotrebu zavojnica u endovaskularnom pristupu primjenjivala se i metoda okluzije aneurizme uz pomoć balona međutim brzo su napuštene i dana je prednost zavojnicama iz razloga što zavojnice pružaju veću prilagodljivost aneurizmi samim time se primjenjuju u liječenju većeg broja zavojnica uz to je dostupan širok spektar veličina i oblika zavojnica uz to patofiziološki ima veću trombogenost u odnosu na balon.(10)

Najčešće, vaskularni pristup se postiže preko femoralne arterije. Ako femoralni pristup nije moguć onda se može koristiti radijalna arterija, brahijalna arterija ili karotidna arterija. Nakon pripreme i asepsa prepona, lijevi mali prst se stavlja na spinu ilijaku anterior superior, a palac na simfizu zdjelice te se time približno određuje ilioingvinalni ligament. Nakon toga je potrebno tu liniju podijeliti s drugom rukom prilikom čega treba opipat femoralni puls te od tog mjesta otprilike na udaljenosti tri prsta je mjesto endovaskularnog pristupa. Pristupa se zatim malim površinskim ubodnim rezom nakon injiciranja lokalnog anestetika. Femoralna arterija se zatim mora palpirati i

potrebno ju je imobilizirati između kažiprsta i srednjeg prsta jedne ruke dok drugom rukom treba uvesti iglu ubodom u femoralnu arteriju pod kutom od 45° i pristupiti femoralnoj arteriji. Nakon toga je potrebno izvršiti zamjenu žica pomoću modificirane Seldingerove tehnike da bi se došlo željene veličine katetera za endovaskularni postupak. Kroz kateter zatim treba pustiti hepariziranu fiziološku otopinu te osigurati mjesto šavom kako bi se spriječilo pomicanje. Jednom postavljeni kateter neprekidno treba biti spojen na hepariniziranu fiziološku otopinu koja teče brzinom od 30 ml / h, a koja se sastoji od 6000 jedinica heparina u 1000 ml vrećice od 0,9% fiziološke otopine što je 6 jedinica / ml uz to manžeta infuzije mora biti napuhana na 300 mgHg da bi tlak bio stalno veći od pacijentovog arterijskog tlaka. Nakon završetka postupka, ako vaskularni pristup neće više biti potreban u sljedećih nekoliko dana kateter se uklanja te se nekom od metoda vrši pritisak na mjesto ulaska u arteriju bilo ručnim pritiskom ili manžetom predviđenom za to otprilike 15 minuta.

Zavojnice(eng. Coiling) su prvi izbor za većinu aneurizmi sa uskim vratom. Prva zavojnica koja se koristi prilikom endovaskularnog postupka služi za određivanje veličine aneurizme i može biti čak i veća od aneurizme ako se radi o ne rupturiranoj aneurizmi. Dalje u postupku se zavojnice progresivno smanjuju kako napreduje embolizacija te je cilj maksimalno popunit aneurizmu zavojnicama tako da se ne vidi kontrast u aneurizmatkoj vreći s tim da nema hernijacije zavojnica u lumen krvne žile. U tom slučaju je popunjenost aneurizme otprilike 25 do 30%.(13)

Zavojnica sa stentom(eng. coiling with stenting) se koristi za aneurizme sa širokim vratom te takav pristup služi sprječavanju hernijacije zavojnice u lumen krvne žile. Kada se koristi ovaj stent pacijent mora biti stalno na antiagregacijskoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom i 1 m

najmanje na antiaterotrombotičkoj terapiji poput klopidogrela. Te se kod rupturiranih aneurizmi uglavnom izbjegava primjena zavojnica sa stentom.

Balon asistirajuće zavojnice(eng. Balloon-assisted coiling) se koriste u slučajevima gdje aneurizme imaju širok vrat međutim stentiranje pomoću zavojnica sa stentom nije poželjno kao u rupturiranoj aneurizmi jer zaobilazi potrebu za dvostrukom antitrombotskom terapijom. Balonski kateter se odabire prema promjeru arterije i širine vrata aneurizme. Balonski dio katetera postavljen je preko vrata aneurizme i održava se napuhan dok se zavojnice talože u aneurizmu a samo ispuhivanje ili pražnjenja balona vrši se prije odvijanja zavojnice od katetera gdje se procjenjuje stabilnost odloženih zavojnica te se odvoji ako je stabilno. Tehnika inflacije-deflacije ili punjenja i isphivanja se vrši dok aneurizma nije u potpunosti ispunjena. Postoji i tehnika dvostrukog katetera gdje su aneurizmi smještena dva mikrokatetera i gdje se zavojnice odvajaju naizmjenično.

Zavojnice možemo po tipu možemo podjeliti na platinske zavojnice kao npr. Guglielm zavojnice koje su zapravo goli platinske zavojnice koje se razlikuju po različitim promjerima i dužinama te dolaze kao standardne ,meke i ultra meke po tvrdoći. Uz platinske zavojnice postoje tzv. hidrogelzavojnice (eng. Hydrocoils) koje su obložene hidrogelom koji se širi u kontaktu sa krvi ispunjavajući preostali prostor između petlji. Uz prije navedene mogućnosti embolizacija aneurizmi postoji i embolizacija uz primjenu tekućine koja embolizira aneurizmu na način da pomoću balona zatvori vrat aneurizme a DMSO kateterom se unese tekućina koja vrši emboliju. Ova tehnika se može koristiti u aneurizmi koje imaju širok vrat (≥ 4 mm) ili s omjerom kupole do vrata < 2 , a koji nisu kirurški pogni za rješavanje. Također se može koristiti kod pacijenata koji su

alergični na metal kao npr. Kobalt, krom, platina. Važno je da balon-kateter bude napuhan sve dok se tekućina ne učvrsti, jer inače embolizacija iste u krvotok može prouzročiti moždani udar.

U slučaju ruptur moždane aneurizme tijekom endovaskularnog postupka potrebno je poduzet mjere anesteziološkog postupka kritičnog postupka gdje treba sniziti krvni tlak. Treba prekinuti antikoagulacijsku terapiju tako da se primjeni 50 mg protamin sulfata. Ukoliko se koristi balonski kateter treba ga napuhati i održavati napunjenim kako bi se spriječilo daljnje krvarenje te ako je neka zavojnica prouzročila perforaciju aneurizme ne treba ju uklanjati nego ga nastaviti koristiti te ju upotpuniti s dodatnim zavojnicama u brzom slijedu.

Indikacije za liječenje aneurizmi endovaskularnim postupkom ovisi o tome dali je aneurizma rupturirana ili intaktna. Rupturiranu aneurizmu treba hitno liječiti, jer je rizik ponovne rupturiranja iznosi 2–3% po danu u prvih nekoliko dana i 20% u sljedeća 2 tjedna te je rizik mortaliteta netretirane rupturirane aneurizme oko 45-50%.(13)

3.7. Odabir načina liječenja moždanih aneurizmi

Primjena endovaskularnog liječenja aneurizmi je porasla, s tim da je embolizacija pomoću zavojnica najčešći endovaskularni postupak. Od 2002. do 2008. godine stopa embolizacija aneurizmi pomoću zavojnica u Velikoj Britaniji povećala se s 35% na 68%.(13).Međutim zbog brzog razvoja endovaskularnih metoda kao i mikrokirurških ,studije koje su bave usporedbom istih su zastarjele čak i prije samog njihovog završetka te je potreban dugoročni kritični pristup pri usporedbi istih.

U slučaju rupturiranih aneurizmi meta-analize koje su provedene su prikazale da u zbirnim podacima da je loš ishod u 1 godini bio niži u skupini sa endovaskularni pristupom embolizacije

aneurizme zavojnicom u odnosu na kirurški pristup sa kvačicom ili klipsom međutim nema razlike u mortalitetu između istih , te stope ponovnog krvarenja u 1. mjesecu su bile veće kod bolesnika sa primjenjenim endovaskularnim postupkom.(14) Čimbenici koji utječu na odluku u rupturiranih aneurizmi za odabir liječenja su različiti a počinju sa zdravstvenom okolinom i dostupnošću opreme kao i samo iskustvo i vještina neurokirurga ili interventnog radiologa gdje su postignuti bolji rezultati u vidu smanjenog morbiditeta u pojedinačnih liječnika koji su imali veći godišnji broj postupaka liječenja aneurizmi.(15) Anatomske oblike ,morfologija kao i lokacija čine znatan dio za odabira načina liječenja, a povezane su omjerom visine aneurizme i širine vrata aneurizme kao i aneurizmi koje imaju širok vrat. Aneurizme arterije cerebri medije su kompleksne za primjenu endovaskularnih zavojnica zbog njezinog grananja blizu vrata za razliku od bazilarne arterije gdje je postavljanje zavojnica pogodnije u odnosu na kiruršku metodu . Prednosti kirurške tehnike je u tom što omogućuje evakuaciju krvarenja i liječenje aneurizme te kod slučaja gdje su velika krvarenja se mogu ukloniti velike mase koje vrše pritisak na okolno tkivo. Pacijentova dob isto utječe na odabir metode gdje kod kirurških metoda mlađi pacijenti imaju manje komplikacija kao i niži rizik od ponove pojave ruptura aneurizmi u odnosu na endovaskularni pristup (13).Kod osoba u starijoj životnoj dobi >70.g. endovaskularni pristup može dobit dodatno razmatranje kao metoda prvog izbora zbog manje invazije i komplikacija. Pacijentima na antikouglacijskoj terapiji pogoduje endvaskularni pristup. (13)

Kao i kod rupturiranih aneurizmi postoji kontroverza oko izbora metode u liječenju intaktnih aneurizmi mozga kao i pitanje koje aneurizme treba liječiti(simptomatske ili asimptomatske). Istraživanja su pokazala manju incidenciju smrti u bolnici u pacijenata koji su bili podvrgnuti endovaskularnom metodom u usporedbi sa mikrokirurškom. (16) Međutim kirurški

pristup je pokazao s vremenom da je povećan rizik invaliditeta u kratkoročnom razdoblju do 6 mjeseci ali ne i u dugoročnom iznad 6 mjeseci. (17) Samim tim je teško izvući zaključak koja metoda pruža bolji terapijski učinak te je moguće da je invalidnost u kraćem vremenskom periodu povezana s invazivnijim pristupom centralnom živčanom sustavu kod kirurške metode koja svojim cijeljenjem dovede do oporavka za razliku od endovaskularne metode primjenom zavojnica gdje postoji strano tijelo u organizmu.

4. RASPRAVA

Rasprava o pristupu liječenju aneurizmi u smislu odabira postupka sa klipsom ili zavojnicom tj. mikrokirurški ili endovaskularni postupak treba biti multidisciplinarnan, posebno s obzirom na činjenicu da dugoročni podaci o endovaskularnom liječenju postaju dostupnijim ali tehnologija se nastavlja razvijati što opet podatke čini zastarjelim. Odluke o liječenju trebaju biti multidisciplinarne te o njihovom donošenju potrebni su iskusni cerebrovaskularni i endovaskularni stručnjaci koji će na temelju obilježja pacijenta i aneurizme donijeti konsenzus za dobrobit pacijenta. Anatomske oblike, morfologija kao i lokacija čine znatan dio za odabir načina liječenja, a na njih utječe omjer visine aneurizme i širine vrata aneurizme. U multidisciplinarnom odabiru na ulogu odabira metode pristupa utječe i dostupnost tehnike kao i iskustvo liječnika koji izvode zahvate uz to lokalizacija moždanih aneurizmi i dob pacijenta utječu na odabir. Iako u razvijenim centrima za liječenje moždanih aneurizmi je danas standard otprilike 2/3 sveukupnih intervencija je endovaskularan odabir liječenja ponajviše ovisi o prije navedenim faktorima. Te će se smjernice za pristup liječenju zapravo mijenjati kroz razvoj tehnike kao i načinu pristupa liječenju istih s vremenom.

5. ZAKLJUČAK

Iako će uvijek postojati uloga za mikrokirurškim postupkom u liječenju aneurizmi, endovaskularni postupak pojavio kao prva linija terapije za većinu aneurizmi međutim kirurgija i dalje ostaje snažna opcija za aneurizme srednje cerebralne arterije kao i u bolesnika s velikim intraparehimnim hematomima a i većinu aneurizmi arterije cerebeli inferior posterior. Te je prevladava mišljenje da za pacijente s rupturom aneurizme za koje se smatra da su tehnički podložne i endovaskularnom pristupu i neurokirurškom klipingu, treba razmotriti endovaskularno pristup kao metodu izbora. Uz to kod rupturiranih aneurizmi koje uzrokuju subarahnoidalno krvarenje(SAH) treba što prije provesti jednu od metoda da bi se smanjio rizik od ponovnog krvarenja.

6. SAŽETAK

Moždane aneurizme predstavljaju defekt krvne žile koji je zapravo patološki proširen dio segmenti arterija koji mogu biti različitog oblika, a uzrok je slabost stjenke krvne žile na koju djelovanjem arterijskog krvnog tlaka dolazi do ispušćenja iste. Po morfologiji mogu biti različitog oblika kao i lokalizacije uz to ih dijelimo na intaktne i rupturirane. Klinički simptomi ovise o vrsti i lokalizaciji aneurizme s tim da najbitniju kliničku sliku predstavljaju rupturirane aneurizme koje su zapravo životno ugrožavajuće stanje koje se najčešće očituje subarahnoidalnim krvarenjem. Samim time pristup dijagnostici i liječenju aneurizmi je različit zbog različitih navedenih faktora mora biti multidisciplinarni koji pruža liječenje konzervativnim, mikrokirurškim i endovaskularnim pristupom istih. Cilj ovog diplomskog rada je usporediti metode pristupa a ponajviše usporediti mikrokirurški pristup i endovaskularni pristup kao i njihove indikacije,

prednosti i komplikacije. Koje će se mijenjat i daljnjim istraživanjima kao i samim razvojem metoda liječenja.

7. SUMMARY

Brain aneurysms are a defect of the blood vessel and that part are actually a pathologically extended artery segments that can have different shapes. All that is caused by weakness of the blood vessel wall, which is bulbed out by the arterial blood pressure. By morphology they can be of different shapes as well as localization also they are divided into intact and ruptured. Clinical symptoms depend on the type and localization of aneurysm, with the most important clinical picture being in ruptured aneurysm which is actually a life-threatening condition most commonly manifested by subarachnoid bleeding. Thus, the approach to diagnosis and treatment of aneurysms is different because of the various factors mentioned, it must be multidisciplinary that provides treatment with conservative, microsurgical and endovascular approaches. The aim of this graduate thesis is to compare the approaches and the most comparable surgical approach and endovascular approach as well as their indications, advantages and complications. Which will be changed by further research as well as with the development of the treatment method itself.

8. REFERENCE

1. Kvesić A. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada, 2016
2. Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983;12:291–297
3. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-256
4. Paladino J. Kompendij neurokirurgije. 1. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
5. Malojčić B, Brinar V. Cerebrovaskularne bolesti. U: Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare*. 1. izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2009. str. 185-6
6. Rotim K, Beroš V, i sur. Cerebrovaskularna neurokirurgija. 1. izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2015
7. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 2012; 43: 1-33 2.
8. Papa J, Radoš M. Središnji živčani sustav. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R. *Radiologija*. 3. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2007.
9. Malojčić B, Brinar V. Cerebrovaskularne bolesti. U: Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare*. 1. izd. Zagreb: Medicinska Naklada; 2009.

10. Guglielmi G, Vinuela F. Intracranial aneurysms. Guglielmi electrothrombotic coils. *Neurosurg Clin N Am* 1994;5: 427–35.
11. mr. sc. Goran Mrak, prof. dr. sc. Josip Paladino, Minimalno invazivna neurokirurgija u liječenju intrakranijskih aneurizmi ; *medix* , 2004;53:74-78.
12. Wongsirisuwan M, Ananthanandorn A, Prachasinchai P. The comparison of conventional pterional and transciliary keyhole approaches: Pro and con. *JOURNAL-MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*. 2004 Aug 9;87:891-7.
13. M. S. Greenberg, *Handbook of Neurosurgery* 8th ed. Florida: Thieme.
14. Lanzino G, Murad MH, d'Urso PI, Rabinstein AA. Coil embolization versus clipping for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis of prospective controlled published studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34:1764–1768
15. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Patient outcomes are better for unruptured cerebral aneurysms treated at centers that preferentially treat with endovascular coiling: a study of the national inpatient sample 2001-2007. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32:1065–1070
16. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and Endovascular Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms at University Hospitals. *Neurology*. 1999; 52:1799–1805
17. Hwang JS, Hyun MK, Lee HJ, Choi JE, Kim JH, Lee NR, Kwon JW, Lee E. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysm: a systematic review. *BMC Neurol*. 2012; 12

9. ŽIVOTOPIS

Josip Savić rođen je 08.07.1992. u Zagrebu. Osnovnu školu Antuna Augstinčića u Zaprešiću je završio 2007. godine te je iste godine upisao Opću gimnaziju Ban Josip Jelačić u Zaprešiću. Maturirao je 2011.g. , a iste godine upisuje Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu smjer fizika, 2012.g. upisuje studij opće medicine Medicinskog fakulteta u Rijeci .Za vrijeme fakultetskog obrazovanja sudjelovao kao pasivni sudionik na raznim internacionalnim i nacionalnim kongresima.

