

Zespół hiperperfuzji mózgowej jako następstwo zabiegów reperfuzyjnych

Izabella Tomaszewska-Lampart¹, Małgorzata Lisak¹, Halina Bartosik-Psujek^{1, 2}

¹Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie

²Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Zespół hiperperfuzji mózgowej jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem, które może wystąpić w następstwie przywrócenia dopływu krwi do mózgu po zabiegach rewaskularyzacyjnych. Dotychczas był on najlepiej poznany u chorych poddawanych zabiegom endarterektomii i stentowania. Po wprowadzeniu do terapii udaru mózgu leczenia swoistego zespół hiperperfuzji zaczęto również obserwować u pacjentów leczonych trombolitycznie lub za pomocą trombektomii mechanicznej. Należy go zawsze rozważyć u pacjentów z pogorszeniem klinicznym po udanej rekanalizacji, gdyż w przypadku niewłaściwego postępowania może prowadzić do poważnych konsekwencji. Dlatego też tak ważne są jego wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia.

W pracy przedstawiono aktualne doniesienia dotyczące zespołu hiperperfuzji ze szczególnym uwzględnieniem jego występowania po leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (3), 139–150

Słowa kluczowe: hiperperfuzja, trombektomia, endarterektomia, stentowanie

WPROWADZENIE

Zespół hiperperfuzji mózgowej (CHS, *cerebral hyperperfusion syndrome*) jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem, które może wystąpić w następstwie przywrócenia dopływu krwi do mózgu po zabiegach rewaskularyzacyjnych. Określa się go jako znaczny wzrost mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood flow*), który zdecydowanie przewyższa zapotrzebowanie metaboliczne tkanki mózgowej i w konsekwencji powoduje deficyt neurologiczny. Ilościowo hiperperfuzja jest to wzrost CBF o 100% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową [1, 2]. Zespół hiperperfuzji najlepiej poznano u chorych po zabiegach endarterektomii tętnicy szyjnej (CEA, *carotid endarterectomy*) lub stentowania tętnic szyjnych (CAS, *carotid artery stenting*) z powodu ich krytycznego zwężenia. Jego występowanie opisywano także u pacjentów

poddawanych zabiegom pomostowania tętnic pozaczaszkowych i wewnątrzczaszkowych lub operacjom kardiochirurgicznym ze zwężeniem aorty [3, 4]. Po wprowadzeniu do terapii udaru mózgu leczenia swoistego zespół hiperperfuzji zaczęto również obserwować u pacjentów leczonych trombolitycznie lub za pomocą trombektomii mechanicznej [5–7].

Obecnie terapia polegająca na dożylnym (*i.v.*, *intravenous*) wlewie tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) oraz trombektomia mechaniczna, służąca przywróceniu drożności naczynia za pomocą cewnika wewnątrznaczyniowego, są najskuteczniejszymi metodami leczenia udaru niedokrwiennego mózgu. Metody te mają umożliwić szybką rekanalizację niedrożnego naczynia, przywrócić prawidłowy przepływ krwi i doprowadzić

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Izabella Tomaszewska-Lampart, Klinika Neurologii z Pododdziałem Leczenia Udaru Mózgu Klinicznego, Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35–301 Rzeszów, e-mail: iza_142@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0026

do reperfuzji tkanki mózgowej [8]. Stosowanie trombektomii mechanicznej w udarze niedokrwiennym jest coraz powszechniejsze. Konieczne jest zatem określenie potencjalnych powikłań tej metody oraz umiejętność ich rozpoznania, zapobiegania im oraz ich leczenia. W pracy przedstawiono aktualne doniesienia dotyczące CHS ze szczególnym uwzględnieniem jego występowania po leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu.

PATOGENEZA

Regulacja przepływu mózgowego ma składniki miogenne i neurogenne. W autoregulacji miogennej zwiększone ciśnienie wewnątrznaczyniowe przy wysokim układowym ciśnieniu tętniczym powoduje depolaryzację mięśni gładkich naczyń krwionośnych i zwężenie naczyń krwionośnych w małych tętnicach [9]. Gdy ciśnienie tętnicze przekracza granicę autoregulacji miogennej, autoregulacja w małych i dużych tętnicach zależy od współczulnego unerwienia autonomicznego na przydanie, co jest nazywane sprzężeniem nerwowo-naczyniowym [10].

Znaczne zwężenie naczynia krwionośnego powoduje przewlekły stan niskiego przepływu dystalnie do zwężenia. Prowadzi to do kompensacyjnego rozszerzenia naczyń mózgowych poza miejscem ograniczonego przepływu. W przypadku dłużej trwającego niedokrwienia naczynia tracą zdolność do autoregulacji oporu naczyniowego w odpowiedzi na zmiany ciśnienia tętniczego. Wówczas CBF jest bezpośrednio zależny od układowego ciśnienia tętniczego. Nagłe przywrócenie krążenia w uprzednio hipoperfuzyjnym obszarze może prowadzić do hiperperfuzji, a w konsekwencji — do krwotoku lub obrzęku powodującego zwiększenie ciasnoty wewnątrzczaszkowej [11, 12].

Prężność dwutlenku węgla i mózgowa autoregulacja utrzymują stały CBF w zakresie ciśnienia tętniczego od 60 do 160 mm Hg. Jest to najbardziej wyraźne w przypadku mniejszych tętnic o średnicy 0,5–1,0 mm, natomiast tętnice o średnicy 2,5 mm lub więcej (np. tętnica szyjna) nie wykazują żadnej istotnej zmiany [13]. Po zabiegu endarterektomii lub wszczępienia stentu do zespołu hiperperfuzji może prowadzić zaburzona auto-

regulacja wewnątrzmożgowego przepływu krwi. Nagłe przekrwienie łożyska naczyniowego, w którym zdolność do natychmiastowego reagowania jest zaburzona, powoduje uszkodzenie naczyń na drodze różnych mechanizmów [11, 14]. Stopień uszkodzenia zależy od czasu, jaki upłynął od zamknięcia tętnicy lub częściowej okluzji, obszaru nieodwracalnie uszkodzonych tkanek, krążenia obocznego oraz odpowiedniej regulacji ciśnienia tętniczego [13].

Możliwym mediatorem zaburzonej autoregulacji jest tlenek azotu, który, rozszerzając naczynia, powoduje dysfunkcję śródbłonna oraz uszkodzenie bariery krew–mózg [15]. Uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne charakteryzuje się także aktywacją dopełniacza i zwiększoną przepuszczalnością mikronaczyń. Różne cytokiny osiągają maksymalne stężenia w surowicy w pierwszych 24 godzinach ostrego udaru i uważa się, że inicjują kaskadę uszkodzeń tkanek. W miejscu samego niedokrwienia aktywowane leukocyty uwalniają wolne rodniki i toksyny, powodując dalsze niszczenie [16]. Podczas hipoksji adenozyntrifosforan jest uwalniany z mózgu i powoduje głębokie poszerzenie tętnic. Ponadto jest on defosforylowany w przestrzeni pozakomórkowej, aby uwolnić adenozyne, która stanowi ważny łącznik między metabolizmem mózgowym a wzrostem CBF. Antagoniści receptora adenozyne, teofilina i aminofilina, mogą osłabiać przekrwienie korowe i ograniczyć związaną z tym obrzęk naczynioruchowy [17]. Inne potencjalne czynniki wpływające na zespół hiperperfuzji to pH krwi, pooperacyjne wahania stężenia dwutlenku węgla czy zaburzenie regulacji ciśnienia tętniczego w wyniku załamania odruchu baroreceptora w przypadku jego uszkodzenia w czasie CEA [18].

Patofizjologia zespołu hiperperfuzji po zabiegach trombektomii mechanicznej nie jest znana. Przyjmuje się mechanizm związany z uszkodzeniem bariery krew–mózg. Podczas ostrego udaru niedokrwiennego układowe ciśnienie tętnicze często wzrasta jako fizjologiczna kompensacja niedokrwienia mózgu. Z reguły podwyższonego ciśnienia nie obniża się, aby nie zaburzyć przepływu do strefy penumbry. Uszkodzony śródbłonek

nie jest w stanie utrzymać swojej integralności strukturalnej przed ogólnoustrojowym oporem naczyniowym, co w następstwie powoduje ukrwotoczenie [19].

OBJAWY

Charakterystyczną triadę objawów stanowią: tożstronny ból głowy, przeciwstronny ogniskowy deficyt neurologiczny oraz napady padaczkowe [20]. Deficyty neurologiczne są zwykle korowe, i są to na przykład: zespół zaniedbywania, afazja, niedowład połowiczny, pogorszenie kontaktu. Mogą również obejmować pogłębienie istniejącego już deficytu neurologicznego. W zależności od dotkniętego obszaru korowego mogą się pojawić zarówno ogniskowe, jak i uogólnione napady padaczkowe [2]. Po zabiegu endarterektomii objawy mogą się pojawić w pierwszych godzinach do nawet 1 miesiąca od przeprowadzenia zabiegu. Najczęściej występują w ciągu pierwszego tygodnia.

Opisano trzy rodzaje bólów głowy występujących po endarterektomii i implantacji stentu. Najczęściej jest to łagodny, rozproszony, izolowany ból głowy, który rozwija się w ciągu kilku dni po operacji i ustępuje samoistnie [21]. Drugi rodzaj to klasterowy ból głowy mogący pojawiać się 1–2 razy/dobę i trwać od 2 do 3 godzin. Zwykle ustępuje po około 2 tygodniach [22]. Najczęściej występuje jednostronny, silny, pulsujący ból o charakterze migrenowym zlokalizowany w okolicy czołowo-skroniowej z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami oraz cechami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Uważa się, że ten rodzaj bólu głowy jest najbardziej typowy dla zespołu hiperperfuzji i występuje w kilku pierwszych dniach po operacji [23, 24]. Dane dotyczące występowania bólu głowy po trombektomii mechanicznej są bardzo ograniczone i trudne do oceny, ponieważ bóle głowy przy udarze mózgu występują u około 1/3 chorych. Mają wówczas zmienne nasilenie i lokalizację, a szczególnie często występują w przypadku rozwarstwienia tętnic szyjnych, odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych i umiejscowienia udaru w tylnym dole czaszki [25]. Interesujące obserwacje przedstawił Khan i wsp. [26], którzy wykazali, że ponad półtora roku

po leczeniu wewnątrznacyniowym u pacjentów stwierdzono istotne zmniejszenie migrenowego bólu głowy, zwiększenie napięciowego bólu głowy oraz niewielki wzrost bólu głowy *de novo* po 3 miesiącach od interwencji.

Na podstawie badań obrazowych służących ocenie CBF oraz testów neuropsychologicznych dowiedziono również, że hiperperfuzja może powodować upośledzenie funkcji poznawczych po zabiegach rewaskularyzacji [27].

Częstym i poważnym powikłaniem w udarze mózgu jest obrzęk mózgu. Ma on charakter cytotoxyczny i powstaje w pierwszych minutach krytycznej hipoperfuzji. Szybka reperfuzja ogniska zawałowego może znacznie przyspieszyć tworzenie tych zmian. Szczególnie narażeni są chorzy z rozległym udarem półkulowym lub w tylnym dole czaszki [28, 29]. Obrzęk związany z CHS jest początkowo odwracalny. Jeśli jednak dojdzie do krwotoku śródczaszkowego, to rokowanie nie jest korzystne, ponieważ do 30% pacjentów pozostaje przynajmniej częściowo niepełnosprawnymi, a wskaźnik umieralności może sięgać nawet 50% [30].

CZYNNIKI RYZYKA

Podstawowe czynniki ryzyka zespołu hiperperfuzji po zabiegach CEA i CAS są dość dobrze określone. Są to wiek powyżej 72. roku życia, istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżyca oraz przebyty w przeszłości udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu [31]. Na wysokie ryzyko rozwoju hiperperfuzji wskazuje również obecność mikroangiopatii mózgowej z niewystarczającą kolateralizacją wewnątrzczaszkową [32]. Oprócz czynników ogólnoustrojowych bardzo istotne znaczenie mają również patologie w obrębie samych naczyń, takie jak wysoki stopień zwężenia ze słabym przepływem pobocznym, zmniejszona reaktywność naczyń mózgowych, zwiększone szczytowe prędkości przepływu, występujące między innymi w kontralateralnej okluzji tętnicy szyjnej, a także dużego stopnia zwężenie po tej samej stronie tętnicy szyjnej wewnętrznej, z obecnością zwężenia lub niedrożności po stronie przeciwnej [33, 34]. Niekorzystne znaczenie

Tabela 1.

Czynniki ryzyka związane z endarterektomią i stentowaniem (zmodyfikowano na podstawie [31, 37])

Współwystępowanie	Czynniki związane z przepływem
Wiek > 72. rż.	Przedoperacyjne
Cukrzyca typu 2	Słabe krążenie oboczne
Wieloletnie nadciśnienie tętnicze	Niepełne koło tętnicze Willisa
Mikroangiopatia nadciśnieniowa	Hipoperfuzja przed operacją
Niewielki udar w przeszłości	Zmniejszona rezerwa mózgowo-naczyniowa
Zabieg CEA po przeciwnej stronie w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Zwężenie tętnicy szyjnej po przeciwnej stronie
Stenoza tętnicy szyjnej > 70%	Okołooperacyjne i pooperacyjne
Płeć żeńska	Zwiększenie śródoperacyjnego CBF po zwolnieniu zacisku
	Utrzymywanie się hiperperfuzji dłużej niż kilka dni po operacji
	Nadciśnienie układowe
	Śródoperacyjne końcowe ciśnienie w tętnicy szyjnej < 40 mm Hg
	Pozostałe
	Zawał mózgu okołozabiegowy
	Stosowanie terapii przeciwplatek i antykoagulacyjnej
	Stosowanie lotnych halogenowych anestetyków węglowodorowych

CEA (*carotid endarterectomy*) — endarterektomia tętnicy szyjnej; CBF (*cerebral blood flow*) — mózgowy przepływ krwi

prognostyczne ma śródoperacyjne dystalne ciśnienie tętnicy szyjnej wynoszące poniżej 40 mm Hg. Uważa się, że predysponujące czynniki ryzyka rozwoju zespołu hiperperfuzji to wyczerpana rezerwa naczyń mózgowych i niski przepływ po stenozie. Znane mechanizmy zespołu hiperperfuzji po CEA obejmują także nadciśnienie pooperacyjne i hiperperfuzję trwającą ponad kilka godzin [35]. Inny możliwy mechanizm to reperfuzja spowodowana poprzez zaciśnięcie i zwolnienie tętnicy szyjnej wewnętrznej, która wytwarza wolne rodniki tlenowe [36]. Wśród przyczyn farmakologicznych zwiększających ryzyko zespołu hiperperfuzji wymienia się stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatek [31]. Czynniki ryzyka związane z CEA i stentowaniem podano w tabeli 1 [31, 37].

Czynników ryzyka zespołu hiperperfuzji w udarze niedokrwiennym mózgu dotychczas nie opisano szczegółowo w dostępnym piśmiennictwie, ale wydaje się, że mogą być podobne jak w przypadku endarterektomii i stentowania [5, 6]. Jedynie Shimonaga i wsp. [6] w swojej pracy podkreślili, że istotną rolę w powstaniu CHS w udarze mózgu odgrywa etiologia udaru. W przypadku miażdżycy dużych tętnic brane są pod uwagę uboga rezerwa mózgowo-naczyniowa (CVR, *cerebral vascular reserve*) i zmniejszona autoregulacja, natomiast

w przypadku zatoru kardiogenego — brak wykształconego krążenia obocznego, uszkodzenie bariery krew–mózg i zwiększenie przepuszczalności naczyń [6]. Wykazano również, że wyższe wartości ciśnienia tętniczego (< 180/105 mm Hg w pierwszych 24 h) po trombektomii korelowały z gorszymi wynikami klinicznymi, najczęściej w wyniku wystąpienia zmian krwotocznych [38].

CHARAKTERYSTYKA POSZCZEGÓLNYCH ZABIEGÓW REWASKULARYZACYJNYCH PREDYSPONUJĄCYCH DO WYSTĄPIENIA ZESPOŁU HIPERPERFUZJI

Endarterektomia tętnic szyjnych i stentowanie

Zespół hiperperfuzji mózgowej wielokrotnie opisano jako podstawowe powikłanie po zabiegach rewaskularyzacji tętnicy szyjnej [37]. Definiuje się go jako wzrost CBF po tej samej stronie do 40% w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu ultrasonograficznym [39]. Zespół hiperperfuzji obserwowano zarówno po endarterektomii, jak i stentowaniu tętnicy szyjnej, stwierdzając ogólną częstość występowania 0,2–0,7% w CEA i stosunkowo wyższą częstość do 5% w CAS. Jednak na podstawie przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że CEA wiąże się z wyższym ryzykiem CHS niż CAS, chociaż wynik ten zaobserwowano głównie w starszych badaniach [20]. Ponadto dane

literaturowe sugerują wcześniejsze wystąpienie zespołu hiperperfuzji po CAS, prawdopodobnie z powodu przedłużonej stymulacji baroreceptorów przez stent mogącej wywołać bradykardię, niedociśnienie i uszkodzenie niedokrwiennie [40]. Natomiast autorzy badań opublikowanych w ciągu ostatnich 7 lat (po 2012 r.) nie stwierdzali różnicy między tymi dwiema metodami pod względem częstości występowania CHS, co może sugerować poprawę technik operacyjnych [20]. Z kolei, jak wykazano w jednym z badań, w którym pacjenci ze stabilną blaszką miażdżycową byli kwalifikowani do założenia stentu, a chorzy z blaszką niestabilną do zabiegu endarterektomii, w pierwszych godzinach po zabiegu operacyjnym u około 7% pacjentów zaobserwowano objawy mogące odpowiadać zespołowi hiperperfuzji. Były to różnie nasilone, przemijające objawy, które — z wyjątkiem spadku ciśnienia tętniczego i bradykardii — ustąpiły w czasie do 12 godzin. U nieco ponad 1% chorych stwierdzono pełnobjawowy CHS z wystąpieniem napadów padaczkowych. Natomiast obiektywnie stwierdzany deficyt neurologiczny wystąpił u 3,7% pacjentów leczonych operacyjnie i u 2,2% leczonych implantacją stentu, do 30. doby od operacji. Szczególnie zagrożoną grupę pacjentów stanowią chorzy po udarze ośrodkowego układu nerwowego kwalifikowani do zabiegu udrożnienia tętnic szyjnych wewnątrznych między 14. dobą a 6. tygodniem, ponieważ jest to stosunkowo niedługi czas od wystąpienia zaburzeń w wydolnym dotąd przepływie mózgowym [41].

W badaniu HISPANIAS (*Hyperperfusion Syndrome Post-carotid Angioplasty And Stenting*), w którym oceniano zespół hiperperfuzyjny po angioplastyce i stentowaniu tętnic szyjnych, stwierdzono, że do wyższego ryzyka CHS o umiarkowanym nasileniu predysponują starszy wiek, płeć żeńska, przewlekła niewydolność nerek oraz zabiegi w obrębie lewej tętnicy szyjnej [42]. Dane z różnych badań zebrano w 2017 roku jako metaanalizę 33 badań dotyczących 8731 pacjentów. Wykazano w niej, że łączne ryzyko CHS w CAS wynosiło 4,6%. Udar mózgu wystąpił u 47% pacjentów z CHS. Średni czas od wykonania zabiegu do wystąpienia obja-

wów wynosił 12 godzin, przy czym wyższe ryzyko wiązało się z zaburzeniem CVR. Wśród głównych objawów wymieniano: ból głowy (32%), niedowład połowiczy (17%), drgawki (12%), zaburzenia świadomości (10%), afazję (10%), nudności i wymioty (5%) oraz paraplegię (1%). Nie wykazano natomiast znaczącej różnicy w zakresie częstości CHS wśród pacjentów, którzy byli operowani w znieczuleniu miejscowym i ogólnym. Te wyniki zdecydowanie potwierdzają hipotezę, że intensywne monitorowanie hemodynamiczne, w tym kontrola ciśnienia tętniczego i ocena CBF, może pomóc zapobiec udarowi mózgu spowodowanemu przez CHS po CAS [43].

O ile CHS jest dobrze udokumentowany po endarterektomii i stentowaniu tętnicy szyjnej, o tyle opisano tylko kilka przypadków po stentowaniu wewnątrzczaszkowym. Ze względu na wykazaną niższą częstość stentowania wewnątrzczaszkowego w porównaniu z innymi metodami leczenia procedurę tę w dużej mierze porzucono i jest stosowana z dobrymi wynikami jedynie u starannie wybranych pacjentów [44].

Tromboliza

Dożylna tromboliza za pomocą rt-PA jest obecnie skuteczną metodą leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu. Leczenie powinno być zastosowane u każdego pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacyjne. Zaleca się, aby czas między wystąpieniem objawów a rozpoczęciem leczenia był jak najkrótszy (optymalnie w ciągu 45 min, w oknie terapeutycznym < 4,5 h od wystąpienia objawów udaru).

Zespół hiperperfuzji po zastosowanym leczeniu alteplazą jest rzadko opisywanym powikłaniem. Jedynie w doniesieniu z 2014 roku przedstawiono wyniki obserwacji pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych rt-PA *i.v.* Spośród 165 chorych u 8 stwierdzono CHS (4,8%). Objawy wystąpiły 2–3 dni po zastosowaniu leczenia alteplazą i obejmowały: ból głowy (4 przypadki), niewyjaśnioną przedłużającą się senność (3 przypadki), afazję (2 przypadki), zaburzenia widzenia (2 przypadki) oraz myśli samobójcze mimo poprawy neurologicznej (1 przypadek) [7].

Trombektomia mechaniczna

Trombektomia mechaniczna to nowa i skuteczna metoda leczenia chorych z ostrym udarem niedokrwienym mózgu, u których zdiagnozowano niedrożność dużej tętnicy. Można ją zastosować także u osób, u których leczenie trombolityczne jest przeciwwskazane, a okno czasowe wynosi do 6 godzin od wystąpienia objawów udaru. W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele doniesień przedstawiających zespół hiperperfuzji w ostrym udarze mózgu po trombektomii mechanicznej. Jednak ich liczba systematycznie się zwiększa, co jest związane z coraz powszechniejszym stosowaniem tej metody [5, 6, 45, 46]. Zespół hiperperfuzji może wystąpić po trombektomii w różnych naczyniach, ale najbardziej narażone na jego wystąpienie po leczeniu rewaskularyzacyjnym uważa się krążenie tylne [47].

Ostre niedokrwienie mózgu spowodowane zamknięciem tętnicy środkowej mózgu często powoduje powstanie dużych obszarów penumbry, które mogą być podatne na dodatkowe uszkodzenia po rewaskularyzacji. Obecnie nie jest jasne, w jakim stopniu uszkodzenie reperfuzyjne może się przyczynić do utraty penumbry po mechanicznej trombektomii. Jednak dłuższe okresy hipoperfuzji w tych obszarach (jeśli rozpoczęcie leczenia wydłuży się > 4,5 h) mogą spowodować zwiększoną skłonność do wystąpienia hiperperfuzji w odzyskiwanych tkankach. Gauberti i wsp. [5] oceniali wzrost wielkości zmian niedokrwienych mózgu wywołanych przez nagłą reperfuzję po zabiegu trombektomii mechanicznej u 381 pacjentów. Ostateczną ocenę przeprowadzono u 35 chorych, którzy uzyskali całkowitą reperfuzję po leczeniu wewnątrznacyniowym (mTICI 3, *modified treatment in cerebral infarction 3*). Rozmiar zmiany niedokrwiennej mierzono za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) zależnego od dyfuzji (DWI, *diffusion weighted imaging*) przed zabiegiem trombektomii i w pierwszej dobie po jej zakończeniu. Autorzy nie określili częstości występowania zespołu hiperperfuzji. Wykazali natomiast, że u większości badanych chorych nie dochodzi do znaczącego zwiększenia ogniska niedokrwienne-

go po całkowitej reperfuzji. Zwiększenie obszaru zmiany niedokrwiennej odpowiada mniej niż 4% średniego rozmiaru ogniska niedokrwiennego. W analizie wyników należy jednak brać pod uwagę fakt, że badanie metodą DWI może nie być wystarczająco czułe w wykrywaniu niektórych konsekwencji uszkodzenia reperfuzyjnego, takich jak mikrozawały, a jego wykonanie pierwszego dnia może być za wczesne, aby wykryć inne potencjalne skutki uszkodzenia reperfuzyjnego, takie jak obrzęk naczyniowy lub transformacja krwotoczna. Nieznany pozostaje również wpływ uszkodzenia reperfuzyjnego u pacjentów leczonych dłużej niż 6 godzin od początku objawów [5].

Ocenę zespołu hiperperfuzji po skutecznym zabiegu trombektomii mechanicznej przedstawili ostatnio Shimonaga i wsp. [6]. Ocenili 70 chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu leczonych metodą wewnątrznacyniową. Skuteczną reperfuzję (2b + 3 wg TICI [*Thrombolysis in Cerebral Infarction*]) uzyskało 50 z nich. Ostatecznie do analizy badania zakwalifikowano 27 osób. Łącznie u 13 z nich (48%) wystąpił zespół hiperperfuzji. Według autorów istotne znaczenie ma etiologia udaru. Wykazano, że spośród 27 pacjentów z udarem mózgu u 6 przyczyną udaru była miażdżyca dużych tętnic — tętnicy szyjnej wewnętrznej lub tętnicy środkowej mózgu. U 4 (67%) z 6 chorych obserwowano zespół hiperperfuzji. Drugą przyczyną udaru istotnie związaną z wystąpieniem hiperperfuzji był zator kardiogeny. W grupie 21 pacjentów z taką etiologią udaru hiperperfuzję obserwowano u 9 chorych (43%). W przypadku miażdżycy dużych tętnic przewlekłe zwężenie dużego naczynia sprzyja rozwojowi krążenia obocznego. Wysokie ryzyko hiperperfuzji po skutecznej rewaskularyzacji może być wówczas związane z ubogą CVR i zmniejszoną autoregulacją. Natomiast w przypadku zatoru kardiogenego nagłe zamknięcie światła naczynia i brak dobrze wykształconego krążenia obocznego mogą być głównymi przyczynami uszkodzenia bariery krew–mózg i wzrostu przepuszczalności naczyń. Autorzy sugerują, że to te czynniki, a nie czas reperfuzji, mogą się przyczyniać do rozwoju hiperperfuzji. Podkreślili także, że badanie prze-

prowadzono w małej grupie chorych i potrzebne są dalsze oceny większej grupy pacjentów. Jest to konieczne, ponieważ w tym badaniu stwierdzono wystąpienie zespołu hiperperfuzji u bardzo dużej części chorych (67% i 43% w zależności od etiologii udaru) i te wartości znacznie przekraczają dane innych autorów. Może to wynikać z metody badania zmian hemodynamicznych po trombektomii. Wybrano metodę znakowania spinów krwi tętniczej za pomocą rezonansu magnetycznego (ASL MRI, *arterial spin labeling magnetic resonance imaging*) ze względu na możliwość wielokrotnego powtarzania i małą inwazyjność badania. Jednak ASL MRI miał tendencję do przeszacowywania CBF w porównaniu z innymi metodami, co może być związane z wysoką częstotliwością występowania hiperperfuzji w tym badaniu. Ponadto definicję hiperperfuzji po reperfuzji oceniano jakościowo za pomocą ASL MRI, natomiast korzystniejsza wydaje się ocena ilościowa [6].

Gorsze rokowanie w przypadku okluzji dużych naczyń ściśle koreluje ze zmiennością ciśnienia tętniczego, co jest powiązane z zaburzoną autoregulacją mózgu w ognisku zawału. Według zaleceń *American Heart Association* (AHA) docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić poniżej 180/105 mm Hg. W jednym z badań obejmującym grupę 217 pacjentów z okluzją dużych naczyń, którzy byli leczeni trombektomią mechaniczną (u 67% uzyskano rekanalizację), wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg w pierwszych 24 godzinach predysponował do wyższej śmiertelności, natomiast utrzymanie ciśnienia tętniczego poniżej 160/90 mm Hg wiązało się z lepszym rokowaniem i niższą śmiertelnością w ocenie obserwacji trwającej 3 miesiące [48, 49]. Również inni autorzy wykazali, że wyższe wartości ciśnienia tętniczego (> 180/105 mm Hg w pierwszych 24 h) po trombektomii, tradycyjnie uważane za korzystne w ostrym udarze mózgu w związku z promowaniem perfuzji penumbry, korelowały z gorszymi wynikami klinicznymi, najczęściej w wyniku wystąpienia zmian krwotocznych [30, 38, 50]. Po wystąpieniu krwawienia wskaźnik śmiertelności może przekroczyć 50% [51]. Dlatego według niektórych autorów rekomendowane jest utrzymanie ciśnienia tętni-

czego poniżej 120/80 mm Hg [52]. Dalsze badania w tej dziedzinie mogą poprawić wyniki i rokowanie pacjentów po przebytej trombektomii poprzez zapobieganie powikłaniom i wdrożone leczenie.

NEUROOBRAZOWANIE STOSOWANE W PRZEWIDYWANIU I DIAGNOSTYCE ZESPOŁU HIPERPERFUZJI MÓZGOWEJ

Istnieje kilka metod oraz technik obrazowania wykorzystywanych do badania pacjentów pod kątem zespołu hiperperfuzji. Są to: przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD, *transcranial Doppler ultrasound*), tomografię komputerową (CT, *computed tomography*), MRI, badanie perfuzji mózgowej metodą MRI, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*), metoda ASL MRI.

Przecczaszkowa ultrasonografia dopplerowska

Technika TCD jest szeroko dostępnym badaniem, które można wykorzystać do szacowania i oceny ryzyka zespołu hiperperfuzji w zabiegach rewaskularyzacyjnych w okresach przed-, około- i pooperacyjnym. Głównymi zaletami TCD są nieinwazyjność i dostarczanie informacji w czasie rzeczywistym. Dzięki niemu można zaobserwować przedoperacyjną hipoperfuzję i pooperacyjną hiperperfuzję mózgu, jak również wykryć mózgowy sygnały zatorowe, które mogą prowadzić do niedokrwienia [31, 53]. Udowodniono, że niskie przedoperacyjne ciśnienie dystalnej w tętnicy szyjnej (< 40 mm Hg) i zwiększona maksymalna prędkość przepływu krwi są czynnikami prognostycznymi pooperacyjnej hiperperfuzji. Holenderscy badacze zasugerowali wprowadzenie dodatkowego pomiaru CBF za pomocą przezczaszkowego badania metodą Dopplera w pierwszych 2 godzinach po CEA [54]. U części pacjentów, u których sygnały w TCD mogą być trudne do interpretacji ze względu na słabe okno kostne, alternatywą monitorowania CBF może być spektroskopia w bliskiej podczerwieni [55]. Kontrolę przepływu za pomocą ultrasonografii (USG) metodą Dopplera wykonuje się, by ocenić ewentualną niedrożność zwykle spowodowaną zakrzepicą po stronie operowanej lub w stencie, a po jej wykluczeniu w kolejnym etapie należy wykonać CT w celu wykluczenia ogniska krwotocznego [56].

W przypadku udaru mózgu i leczenia wewnątrznaczyniowego przydatność tej metody jest ograniczona w związku z zaleceniem, by czas między wystąpieniem objawów udaru mózgu a rozpoczęciem leczenia był jak najkrótszy.

Tomografia komputerowa głowy i rezonans magnetyczny głowy

Tomografia komputerowa i MRI głowy są przydatnymi metodami wykrywania obrzęku istoty białej, zmian niedokrwiennych i zawału ogniskowego czy krwotoku śródmózgowego. Nie stosuje się ich natomiast w szacowaniu ryzyka wystąpienia zespołu hiperperfuzji [31, 53].

Badanie perfuzji mózgowej metodą rezonansu magnetycznego

Badanie perfuzji mózgowej metodą MRI może wykazać różnicę w przepływie krwi w mózgu między półkulami mózgowymi. Pomiar CBF przed operacją pomaga w identyfikacji pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia hiperperfuzji mózgowej po zabiegu CEA, ponieważ wykazano, że podwyższona przedoperacyjna objętość krwi mózgowej była istotnym predyktorem hiperperfuzji po CEA [31, 53, 57].

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

Badanie metodą SPECT umożliwia ocenę ryzyka u pacjentów zagrożonych hiperperfuzją po CEA i wykrycie zespołu hiperperfuzji. Do badania CVR wykorzystuje się reaktywność na dwutlenek węgla. Zwykle podawanie acetazolamidu (czyli inhibitora anhidrazy węglanowej, który powoduje miejscowy wzrost stężenia dwutlenku węgla) wywołuje szybki wzrost CBF. Ten jatrogeny wzrost CBF ocenia się następnie za pomocą skanowania. W przewlekłym niedokrwieniu mózgu układ naczyniowy jest maksymalnie rozszerzony, w związku z czym CBF ulega niewielkim zmianom, co oznacza zmniejszenie CVR. Pacjenci z niskim przedoperacyjnym CVR są bardziej predysponowani do rozwoju hiperperfuzji oraz uszkodzenia mięszu [58]. Wykazano także, że wiarygodną metodą oceny ryzyka zespołu hiperperfuzji po stentowaniu jest ciągłe monitorowanie saturacji mózgu za pomocą prze-

czaszkowej spektroskopii bliskiej podczerwieni [59]. W przypadku wystąpienia powikłań po zabiegu reperfuzyjnym metoda ta pomaga odróżnić obszary niedokrwienia i hiperperfuzji.

Znakowanie spinów krwi tętniczej metodą rezonansu magnetycznego

Jedną z najnowszych technik przydatnych w diagnostyce obrazowej udaru niedokrwionego mózgu jest ASL MRI. Przewagą tej metody nad MRI perfuzyjnym pozostają nieinwazyjność i brak potrzeby iniekcji egzogenego środka kontrastowego, daje więc możliwość nieograniczonego powtarzania badania i monitorowania perfuzji w czasie. W badaniu prospektywnym chorych z zawałem tętnicy środkowej mózgu wykazano hiperperfuzję u 34% pacjentów, a u 7% wystąpienie krwiaka mięszowego typu 2 [50].

LECZENIE

Wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono terapię rewaskularyzacyjną, niezależnie od metody, powinni być poddawani ścisłej obserwacji uwzględniającej regularne kontrole ciśnienia tętniczego, ocenę godzinowej zbiórki moczu oraz, co jest równie istotne, ocenę logicznego kontaktu z otoczeniem. Zespół przekrwienia często rozwija się stopniowo w ciągu godzin, dlatego każdy pacjent po zabiegach rekanalizacji powinien być leczony na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub na oddziale udarowym — na salach intensywnego nadzoru, co najmniej przez 12–24 godzin po wykonanej procedurze [60].

Leczenie zespołu hiperperfuzji przedstawiono w tabeli 2. Ważnym czynnikiem zapobiegającym wystąpieniu zespołu hiperperfuzji jest ścisła kontrola ciśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność przy wyborze leku przeciwnadciśnieniowego. Rekomenduje się stosowanie leków, które nie zwiększają CBF i nie powodują nadmiernego rozszerzenia naczyń (np. labetalol, nikardypina). Mniej korzystne są leki z grup antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy angiotensyny, nitroprusydek sodu, hydralazyna i azotany [61, 62]. Monitorowanie ciśnienia tętniczego jest bardzo ważne, ponieważ nadciśnienie tętnicze i zespół hi-

Tabela 2.

Leczenie zespołu hiperperfuzji (zmodyfikowano na podstawie [30])

	Komentarz
Ciśnienie tętnicze	Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego Niższe ciśnienie tętnicze jest pożądane nawet u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących prawidłowego ciśnienia tętniczego, dlatego każdy przypadek powinien być rozważany indywidualnie Leki: <ul style="list-style-type: none"> • niezalecane — leki rozszerzające naczynia krwionośne — antagoniści wapnia • zalecane — labetalol i klonidyna
Napady padaczkowe	W przypadku wystąpienia napadu zaleca się leki przeciwpadaczkowe Profilaktyczne stosowanie leków przeciwpadaczkowych nie jest zalecane
Obrzęk mózgu	Mannitol i sól hipertoniczna mogą być stosowane Glikokortykosteroidy i barbiturany nie są zalecane W większości przypadków glikokortykosteroidy i barbiturany nie są zalecane w większości przypadków Można stosować hiperwentylację i sedację
Rodzaj środka znieczulającego	Duże dawki lotnych halogenowych anestetyków węglowodorowych mogą prowadzić do zespołu hiperperfuzji mózgowej Izofluran jest bezpieczniejszy w stosowaniu u tych pacjentów, ale może powodować powikłania w przypadku podawania większych dawek Podtlenek azotu również jest bezpieczny, ale nie powinien być stosowany z izofluranem Propofol normalizuje mózgowy przepływ krwi i jest bezpieczną opcją

perperfuzji mogą wystąpić po operacji nawet u pacjentów z dotychczas prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Nie ma jednak wytycznych wskazujących, jak długo należy kontrolować ciśnienie tętnicze i jakie jego wartości docelowe są wskazane [8]. Wobec braku prospektywnych danych, zgodnie z wytycznymi *American Stroke Association* (ASA) w zakresie udaru i krwotoku śródmózgowego oraz wytycznymi AHA, rozsądne wydaje się utrzymanie ciśnienia tętniczego nieprzekraczającego 180/105 mm Hg. Pojawiają się także dane sugerujące, że niższe wartości ciśnienia tętniczego, poniżej 160/90 mm Hg, mogą być optymalne dla niektórych pacjentów. Wydaje się, że może być ono korzystne także w ostrym udarze niedokrwiennym u chorego z problemami reperfuzyjnymi, ponieważ nie powoduje hipoperfuzji tkanek otaczających ani nie zwiększa ryzyka ukrwotoczenia [48, 49]. Z kolei autorzy wytycznych Towarzystwa Chirurgii Interwencyjnej sugerują dostosowanie postępowania w leczeniu hemodynamicznym do wyniku rekanalizacji. U chorych z niepełną lub nieudaną rekanalizacją utrzymywanie terapeutycznego nadciśnienia może być rozsądne, natomiast u pacjentów z rekanalizacją może być szkodliwe. Dlatego w przypadku wykrycia lub podejrzenia zespołu hi-

perperfuzji najkorzystniejsze wydaje się skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 140 lub 160 mm Hg. Obiecujące znaczenie w zmniejszaniu częstości występowania uszkodzeń śródbłonka mają zmiatacze wolnych rodników i terapia antyadhezyjna [62].

W przypadku wystąpienia napadów padaczkowych należy zastosować leki przeciwpadaczkowe, a po stwierdzeniu objawów ciasnoty wewnątrzczaszkowej — leki przeciwobrzękowe lub kraniotomię odbarczającą.

Jeżeli stan chorego ulega pogorszeniu mimo uzyskania prawidłowego przepływu w niedrożnym lub zwężonym naczyniu, to należy powtórzyć badania neuroobrazowe w celu wykrycia objawu hiperperfuzji i obrzęku mózgu. Jest to niezwykle istotne, ponieważ leczenie zachowawcze w przypadku wystąpienia złośliwego obrzęku mózgu jest nieskuteczne. Wykazano, że wczesna interwencja neurochirurgiczna szczególnie u pacjentów przed 60. rokiem życia zmniejsza śmiertelność i ciężką niesprawność po udarze. Natomiast hemikraniektomia odbarczająca wykonana u pacjentów powyżej 60. roku życia wiąże się z mniejszą korzyścią funkcjonalną, ale w istotny sposób wpływa na przeżywalność [60].

PODSUMOWANIE

Zespół hiperperfuzji jest rzadkim, ale niezwykle istotnym powikłaniem ze względu na wysoką śmiertelność wynoszącą blisko 60–80%. Należy go zawsze rozważyć u pacjentów z pogorszeniem klinicznym po udanej rekanalizacji, gdyż w przypadku niewłaściwego postępowania może spowodować ciężki obrzęk mózgu, krwotok śródmózgowy lub podpajęczynówkowy i śmierć. Dlatego tak ważne są jego wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia [63, 64].

Zespół hiperperfuzji może również wystąpić u pacjentów leczonych na oddziałach udarowych trombolizą *i.v.* lub za pomocą trombektomii mechanicznej. Pogorszenie kliniczne spowodowane CHS u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym może być trudniejsze do rozpoznania niż u pacjentów poddawanych planowemu CEA lub CAS z powodu upośledzonej świadomości oraz zaburzeń funkcji werbalnych, ruchowych lub sensorycznych towarzyszących ostremu udarowi [59].

PIŚMIENNICTWO

- Sundt TM, Sharbrough FW, Piepgras DG, et al. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56(9): 533–543, indexed in Pubmed: [7266064](#).
- Coutts SB, Hill MD, Hu WY. Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. *Neurosurgery.* 2003; 53(5): 1053–58; discussion 1058, doi: [10.1227/01.neu.0000088738.80838.74](#), indexed in Pubmed: [14580271](#).
- Kim T, Oh CW, Bang JS, et al. Moyamoya disease: treatment and outcomes. *J Stroke.* 2016; 18(1): 21–30, doi: [10.5853/jos.2015.01739](#), indexed in Pubmed: [26846757](#).
- Lin TW, Wang JN, Kan CD. Cerebral hyperperfusion syndrome after surgical repair of congenital supra-aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(3): e51–e54, doi: [10.1016/j.athoracsur.2015.05.046](#), indexed in Pubmed: [26354667](#).
- Gauberti M, Lapergue B, Martinez de Lizarrondo S, et al. Ischemia-reperfusion injury after endovascular thrombectomy for ischemic stroke. *Stroke.* 2018; 49(12): 3071–3074, doi: [10.1161/STROKE-AHA.118.022015](#), indexed in Pubmed: [30571423](#).
- Shimonaga K, Matsushige T, Hosogai M, et al. Hyperperfusion after endovascular reperfusion therapy for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28(5): 1212–1218, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.007](#), indexed in Pubmed: [30704865](#).
- Ong Y, Yeo L, Ting E, et al. Intravenous thrombolysis resulting in acute ischemic stroke recanalization can lead to cerebral hyperperfusion syndrome. *Neurology.* 2014; 82(Suppl 10): P7.123.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46(10): 3020–3035, doi: [10.1161/STR.0000000000000074](#), indexed in Pubmed: [26123479](#).
- Ngai AC, Winn HR. Modulation of cerebral arteriolar diameter by intraluminal flow and pressure. *Circ Res.* 1995; 77(4): 832–840, doi: [10.1161/01.res.77.4.832](#), indexed in Pubmed: [7554130](#).
- Beausang-Linder M, Bill A. Cerebral circulation in acute arterial hypertension — protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand.* 1981; 111(2): 193–199, doi: [10.1111/j.1748-1716.1981.tb06724.x](#), indexed in Pubmed: [7282395](#).
- Buhk JH, Cepek L, Knauth M. Hyperacute intracerebral hemorrhage complicating carotid stenting should be distinguished from hyperperfusion syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(7): 1508–1513, indexed in Pubmed: [16908570](#).
- Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke.* 2001; 32(7): 1567–1573, doi: [10.1161/01.str.32.7.1567](#), indexed in Pubmed: [11441203](#).
- Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. *QJM.* 2007; 100(4): 239–244, doi: [10.1093/qjmed/hcm009](#), indexed in Pubmed: [17307751](#).
- Henderson RD, Phan TG, Piepgras DG, et al. Mechanisms of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2001; 95(6): 964–969, doi: [10.3171/jns.2001.95.6.0964](#), indexed in Pubmed: [11765840](#).
- Sekhon LH, Morgan MK, Spence I. Normal perfusion pressure breakthrough: the role of capillaries. *J Neurosurg.* 1997; 86(3): 519–524, doi: [10.3171/jns.1997.86.3.0519](#), indexed in Pubmed: [9046310](#).
- Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, et al. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2004; 55(5): 1060–1067, doi: [10.1227/01.neu.0000140838.27450.63](#), indexed in Pubmed: [15509312](#).
- Seida M, Wagner HG, Vass K, et al. Effect of aminophylline on postischemic edema and brain damage in cats. *Stroke.* 1988; 19(10): 1275–1282, doi: [10.1161/01.str.19.10.1275](#), indexed in Pubmed: [3176087](#).
- Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, et al. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth J Med.* 2004; 62(5): 151–155, indexed in Pubmed: [15366697](#).
- Weber SA, Clark WM, Lutsep HL. Reperfusion injury in stroke. *Oct 30, 2017.* <https://emedicine.medscape.com/article/1162437-overview> (22.08.2019).
- <https://emedicine.medscape.com/article/1162437-overview>. (30.07.2019).
- Galyfos G, Sianou A, Filis K. Cerebral hyperperfusion syndrome and intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy or carotid stenting: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017; 381: 74–82, doi: [10.1016/j.jns.2017.08.020](#), indexed in Pubmed: [28991720](#).
- Tehindranarivelo AD, Lutz G, PetitJean C, et al. Headache following carotid endarterectomy: a prospective study. *Cephalalgia.* 1992; 12(6): 380–382, doi: [10.1111/j.1468-2982.1992.00380.x](#), indexed in Pubmed: [1473141](#).
- De Marinis M, Zaccaria A, Faraglia V, et al. Post-endarterectomy headache and the role of the oculosympathetic system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991; 54(4): 314–317, doi: [10.1136/jnnp.54.4.314](#), indexed in Pubmed: [2056317](#).
- Breen JC, Caplan LR, DeWitt LD, et al. Brain edema after carotid surgery. *Neurology.* 1996; 46(1): 175–181, doi: [10.1212/wnl.46.1.175](#), indexed in Pubmed: [8559369](#).

25. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629–808, doi: [10.1177/0333102413485658](https://doi.org/10.1177/0333102413485658), indexed in Pubmed: [23771276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771276/).
26. Evans RW, Mitsias PD. Headache at onset of acute cerebral ischemia. *Headache*. 2009; 49(6): 902–908, doi: [10.1111/j.1526-4610.2009.01440.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01440.x), indexed in Pubmed: [19545252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545252/).
27. Khan S, Amin FM, Holtmannspötter M, et al. Post procedure headache in patients treated for neurovascular arteriovenous malformations and aneurysms using endovascular therapy. *J Headache Pain*. 2016; 17(1): 73, doi: [10.1186/s10194-016-0666-1](https://doi.org/10.1186/s10194-016-0666-1), indexed in Pubmed: [27550214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550214/).
28. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, et al. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. 2005; 102(1): 38–44, doi: [10.3171/jns.2005.102.1.0038](https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.1.0038), indexed in Pubmed: [15658094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15658094/).
29. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a), indexed in Pubmed: [23370205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370205/).
30. Heiss WD. Malignant MCA infarction: pathophysiology and imaging for early diagnosis and management decisions. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 41(1-2): 1–7, doi: [10.1159/000441627](https://doi.org/10.1159/000441627), indexed in Pubmed: [26581023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581023/).
31. Farooq MU, Goshgarian C, Min J, et al. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Exp Transl Stroke Med*. 2016; 8(1): 7, doi: [10.1186/s13231-016-0021-2](https://doi.org/10.1186/s13231-016-0021-2), indexed in Pubmed: [27602202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27602202/).
32. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 2005; 4(12): 877–888, doi: [10.1016/S1474-4422\(05\)70251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70251-9), indexed in Pubmed: [16297845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297845/).
33. Mori T, Fukuoka M, Kazita K, et al. Intraventricular hemorrhage after carotid stenting. *J Endovasc Surg*. 1999; 6(4): 337–341, doi: [10.1583/1074-6218\(1999\)006<0337:IHACS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1583/1074-6218(1999)006<0337:IHACS>2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [10893135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893135/).
34. Masuo O, Terada T, Matsumoto H, et al. Haemorrhagic complication following percutaneous transluminal angioplasty for carotid stenosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000; 142(12): 1365–1368, doi: [10.1007/s007010070006](https://doi.org/10.1007/s007010070006), indexed in Pubmed: [11214630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11214630/).
35. Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(9): 1596–1601, doi: [10.1016/j.jacc.2003.12.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.039), indexed in Pubmed: [15120817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120817/).
36. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001; 32(7): 1567–1573, doi: [10.1161/01.str.32.7.1567](https://doi.org/10.1161/01.str.32.7.1567), indexed in Pubmed: [11441203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11441203/).
37. Holm J, Nilsson U, Waters N, et al. Production of free radicals measured by spin trapping during operations for stenosis of the carotid artery. *Eur J Surg*. 2001; 167(1): 4–9, doi: [10.1080/110241501750069738](https://doi.org/10.1080/110241501750069738), indexed in Pubmed: [11213819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213819/).
38. Lieb M, Shah U, Hines GL. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid intervention: a review. *Cardiol Rev*. 2012; 20(2): 84–89, doi: [10.1097/CRD.0b013e318237eef8](https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318237eef8), indexed in Pubmed: [22183061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183061/).
39. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, et al. Systolic blood pressure within 24 hours after thrombectomy for acute ischemic stroke correlates with outcome. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5), doi: [10.1161/JAHA.117.006167](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006167), indexed in Pubmed: [28522673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522673/).
40. Jørgensen LG, Schroeder TV. Defective cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg*. 1993; 7(4): 370–379, indexed in Pubmed: [8359291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8359291/).
41. McKeivitt FM, Sivaguru A, Venables GS, et al. Effect of treatment of carotid artery stenosis on blood pressure: a comparison of hemodynamic disturbances after carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Stroke*. 2003; 34(11): 2576–2581, doi: [10.1161/01.STR.0000097490.88015.3A](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000097490.88015.3A), indexed in Pubmed: [14593127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14593127/).
42. Ziaja D, Biolik G, Sznajka M, et al. Hyperperfusion syndrome (zespół przekrwienia mózgu) — powikłanie czy naturalny, odwracalny skutek napływu krwi do mózgu. *Chir Pol*. 2011; 13(1): 20–27.
43. González García A, Moniche F, Escudero-Martínez I, et al. Clinical predictors of hyperperfusion syndrome following carotid stenting: results from a national prospective multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(9): 873–882, doi: [10.1016/j.jcin.2019.01.247](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.01.247), indexed in Pubmed: [31072509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31072509/).
44. Huibers AE, Westerink J, de Vries EE, et al. Editor's choice — cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018; 56(3): 322–333, doi: [10.1016/j.ejvs.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.05.012), indexed in Pubmed: [30196814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196814/).
45. Cheng L, Jiao L, Gao P, et al. Risk factors associated with in-hospital serious adverse events after stenting of severe symptomatic intracranial stenosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 147: 59–63, doi: [10.1016/j.clineuro.2016.05.019](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.05.019), indexed in Pubmed: [27295603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295603/).
46. Backhaus R, Boy S, Fuchs K, et al. Hyperperfusion syndrome after MCA embolectomy — a rare complication? *Am J Case Rep*. 2013; 14: 513–517, doi: [10.12659/AJCR.889672](https://doi.org/10.12659/AJCR.889672), indexed in Pubmed: [24340127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24340127/).
47. Vollman AT, Bruno CA, Dumeer S, et al. Angiographic warning of hemorrhagic transformation after stent retriever thrombectomy procedure. *J Neurointerv Surg*. 2014; 6(1): e6, doi: [10.1136/neurintsurg-2012-010607.rep](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010607.rep), indexed in Pubmed: [23390039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390039/).
48. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Association. *Stroke*. 2018; 49(3): e46–e110, doi: [10.1161/STR.000000000000158](https://doi.org/10.1161/STR.000000000000158), indexed in Pubmed: [29367334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367334/).
49. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology*. 2017; 89(6): 540–547, doi: [10.1212/WNL.0000000000004184](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004184), indexed in Pubmed: [28687721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687721/).
50. Yu S, Liebeskind DS, Dua S, et al. UCLA Stroke Investigators. Post-ischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35(4): 630–637, doi: [10.1038/jcbfm.2014.238](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.238), indexed in Pubmed: [25564233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564233/).
51. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Japanese Society for Treatment at Neck in Cerebrovascular Disease Study Group. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg*. 2007; 107(6): 1130–1136, doi: [10.3171/JNS-07/12/1130](https://doi.org/10.3171/JNS-07/12/1130), indexed in Pubmed: [18077950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077950/).

52. Abou-Chebl A, Reginelli J, Bajzer CT, et al. Intensive treatment of hypertension decreases the risk of hyperperfusion and intracerebral hemorrhage following carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69(5): 690–696, doi: [10.1002/ccd.20693](https://doi.org/10.1002/ccd.20693), indexed in Pubmed: [17377975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377975/).
53. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, et al. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg.* 2009; 49(4): 1060–1068, doi: [10.1016/j.jvs.2008.11.026](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.11.026), indexed in Pubmed: [19249185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249185/).
54. Pennekamp CWA, Tromp SC, Ackerstaff RGA, et al. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy with transcranial Doppler. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43(4): 371–376, doi: [10.1016/j.ejvs.2011.12.024](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.12.024), indexed in Pubmed: [22264422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264422/).
55. Matsumoto S, Nakahara I, Higashi T, et al. Near-infrared spectroscopy in carotid artery stenting predicts cerebral hyperperfusion syndrome. *Neurology.* 2009; 72(17): 1512–1518, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181a2e846](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a2e846), indexed in Pubmed: [19398706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19398706/).
56. Gay JL, Curtail A, Buffiere S, et al. Urgent carotid artery repair: retrospective study of 21 cases. *Ann Vasc Surg.* 2002; 16(4): 401–406, doi: [10.1007/s10016-001-0227-0](https://doi.org/10.1007/s10016-001-0227-0), indexed in Pubmed: [12085128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12085128/).
57. Fukuda T, Ogasawara K, Kobayashi M, et al. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28(4): 737–742, indexed in Pubmed: [17416831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416831/).
58. Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, et al. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(9): 1596–1601, doi: [10.1016/j.jacc.2003.12.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.039), indexed in Pubmed: [15120817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120817/).
59. Hashimoto T, Matsumoto S, Ando M, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after endovascular reperfusion therapy in a patient with acute internal carotid artery and middle cerebral artery occlusions. *World Neurosurg.* 2018; 110: 145–151, doi: [10.1016/j.wneu.2017.11.023](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.023), indexed in Pubmed: [29146434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146434/).
60. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A, et al. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Pol Przegl Neurol.* 2019; 15(Suppl A): A1–A156, doi: [10.5603/PPN.2019.0001](https://doi.org/10.5603/PPN.2019.0001).
61. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2355–2365, doi: [10.1056/NEJMoa1214609](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609), indexed in Pubmed [23713578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713578/).
62. Leslie-Mazwi T, Chen M, Yi J, et al. Standards and Guidelines committee of the Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS). Post-thrombectomy management of the ELVO patient: Guidelines from the Society of NeuroInterventional Surgery. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9(12): 1258–1266, doi: [10.1136/neurintsurg-2017-013270](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013270), indexed in Pubmed: [28963364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963364/).
63. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, et al. ARChER Trial Collaborators. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARChER results. *J Vasc Surg.* 2006; 44(2): 258–268, doi: [10.1016/j.jvs.2006.03.044](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.03.044), indexed in Pubmed: [16890850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890850/).
64. Meyers PM, Phatouros CC, Higashida RT, et al. Intracranial hemorrhage and cerebral hyperperfusion syndrome after extracranial carotid artery angioplasty and stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23(3): 503–504, indexed in Pubmed: [11901031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901031/).