

# Neinvazivno ispitivanje moždanog krvotoka tijekom kortikalne aktivacije

---

Lisak, Marijana

Doctoral thesis / Disertacija

2007

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:694258>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





**Središnja medicinska knjižnica**

**Lisak, Marijana (2007) *Neinvazivno ispitivanje moždanog krvotoka tijekom kortikalne aktivacije*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/360>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marijana Lisak**

**Neinvazivno ispitivanje moždanog  
krvotoka tijekom kortikalne aktivacije**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2007.**

Disertacija je izrađena na Klinici za neurologiju, Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu

**Voditelj rada: prof. dr. sc. Vida Demarin**

Zahvaljujem se poštovanoj prof. dr. sc. Vidi Demarin bez čije ideje, bezuvjetne podrške i neiscrpne pozitivne energije, izrada ovog rada ne bi bila moguća.

Također se zahvaljujem poštovanim kolegama prof. dr. sc. Zlatku Trkanjecu na ukazanoj pomoći u svakodnevnom radu i dr. sc. Davoru Plavecu na stručnoj suradnji pri izradi disertacije.

Suradnicima Klinike za neurologiju i Klinike za nuklearnu medicinu i onkologiju, Kliničke bolnice “Sestre milosrdnice” zahvaljujem na suradnji i razumijevanju.

*I na kraju, od srca zahvaljujem mami i tati jer su uvijek vjerovali u mene.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ACI-arteria carotis interna

ACM-arteria cerebri media

ACP-arteria cerebri posterior

ACA-arteria cerebri anterior

AB-arteria basilaris

AV-arteria vertebralis

CS-karotidni sifon

TCD-transkranijski Dopler (*engl. Transcranial Doppler*)

fTCD-funkcionalni transkranijski dopler (*engl. Functional Transcranial Doppler*)

SPECT-jednofotonska emisijska računalna tomografija (*engl. Single Photon Emission Computed Tomography*)

<sup>99m</sup>Tc-HMPAO-metastabilni izotop tehnečija-99 heksametil-propilen-amin-oksim

<sup>99m</sup>Tc-EDC-metastabilni izotop tehnečija-99-etilen cisteinat dimer

PET-pozitronska emisijska tomografija (*engl. Positron Emission Tomography*)

MRI-magnetna rezonancija (*engl. Magnetic Resonance Imaging*)

FMRI-funkcionalna magnetna rezonancija (*engl. Functional Magnetic Resonance Imaging*)

TMS-transkranijaska magnetna stimulacija (*engl. Transcranial Magnetic Stimulation*)

CPP-centralni perfuzijski tlak (*engl. Central Perfusion Pressure*)

CVR-cerebrovaskularni otpor (*engl. Cerebrovascular Resistance*)

CBF-moždani protok (*engl. Cerebral Blood Flow*)

ABP-srednji arterijski tlak (*engl. Arterial Blood Pressure*)

ICP-intrakranijski tlak (*engl. Intracranial Pressure*)

BSK-brzina strujanja krvi

SBSK-srednja brzina strujanja krvi

BSKa-brzina strujanja krvi tijekom aktivacije

BSKb- brzina strujanja krvi tijekom mirovanja

P-moždana perfuzija

Pa-moždana perfuzija tijekom aktivacije

Pb-moždana perfuzija tijekom mirovanja

ΔP-porast moždane perfuzije

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Anatomija moždanog krvotoka.....	4
1.2. Funkcionalna organizacija mozga.....	7
1.3. Anatomska i funkcionalna obilježja vidno-prostorne diskriminacije i osjetilne usmjerenosti.....	11
1.4. Fiziologija moždane hemodinamike.....	14
1.4.1. Regulacija moždanog krvotoka.....	16
1.4.2. Povezanost neuronske aktivnosti, moždanog metabolizma i moždanog protoka.....	18
1.5. Metode za prikaz moždanog krvotoka.....	21
1.6. Osnovni principi ultrazvučnog ispitivanja cirkulacije krvi.....	28
1.6.1. Transkranijska Dopler Sonografija.....	30
1.6.1.1. Insonacija i identifikacija intrakranijskih arterija.....	34
1.6.2. Funkcionalno testiranje moždane cirkulacije.....	38
1.6.2.1. Funkcionalni TCD u testiranju kortikalne aktivnosti.....	39
1.7. Jednofotonska emisijska računalna tomografija mozga.....	49
1.7.1. Radiofarmaci za tomografiju mozga.....	52
1.7.2. SPECT u ispitivanju moždane aktivacije.....	54
<b>2. CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA</b> .....	57
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	59
3.1. ISPITANICI.....	59
3.2. METODE.....	61
3.2.1. Aktivacijski model.....	61
3.2.2. Funkcionalni Transkranijski Dopler (fTCD).....	62
3.2.3. Jednofotonska emisijska računalna tomografija mozga s <sup>99m</sup> Tc-Heksametil-propilen-amin-oksomom ( <sup>99m</sup> Tc HMPAO SPECT).....	64
3.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....	70
<b>4. REZULTATI</b> .....	71
<b>5. RASPRAVA</b> .....	84
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	94
<b>7. SAŽETAK</b> .....	96
<b>8. SUMMARY</b> .....	97
<b>9. LITERATURA</b> .....	98
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	110

## 1. UVOD

Transkranijski Dopler (*engl. Transcranial Doppler, TCD*) je neinvazivna ultrazvučna dijagnostička metoda visoke vremenske razlučivosti, koja omogućava intrakranijški prikaz moždane cirkulacije, trajno praćenje moždane hemodinamike i trenutačno mjerenje brzina strujanja krvi u moždanim arterijama tijekom moždane aktivacije.<sup>1-7,80</sup>

Dijagnostička područja TCD-a uključuju: otkrivanje intra/ekstrakranijških stenoza i okluzija te krvnožilnih malformacija, detekciju embolijskih signala, praćenje vazospazma i rekanalizacija, perioperativno monitoriranje, dijagnostiku anemije srpastih stanica, migrene, traume mozga, porasta intrakranijškog tlaka i moždanog cirkulatornog aresta.<sup>1,2,7,8,58,80</sup>

Metoda funkcionalnog TCD-a (*engl. Functional Transcranial Doppler, fTCD*) se koristi u procjeni moždane vazoreaktivnosti u cerebrovaskularnim poremećajima,<sup>7,8,9,16,70</sup> u testiranju dinamičke i statičke autoregulacije<sup>7,72</sup> te u ispitivanju evociranog moždanog protoka (odgovor moždanog protoka na vanjsku kortikalnu aktivaciju) pomoću različitih aktivacijskih modela koji uključuju kognitivne, senzorne, motoričke i ostale podražaje.<sup>3,4,22,39,42,56,57</sup>

Novije metode dinamičkog i slikovnog prikaza mozga *in vivo* poput pozitronske emisijske tomografije (*engl. Positron Emission Tomography, PET*) ili funkcionalne magnetne rezonancije (*engl. Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI*), transkranijške magnetne stimulacije (*engl. Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*) i jednofotonske emisijske računalne tomografije (*engl. Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT*) primjenjuju se u procjeni moždane aktivacije jer imaju visoku prostornu razlučivost ali tehnološka složenost i visoka cijena opreme, invazivnost postupka ili izloženost ionizacijskom zračenju te nemogućnost učestalih ponavljanja mjerenja, glavni su nedostaci koji ograničavaju njihovu primjenu.<sup>3,10,94,95,109,115,116,117</sup>

Uz neinvazivnost, jednostavnost primjene, mogućnost učestalih ponavljanja mjerenja i relativno male troškove izvođenja, osnovna prednost TCD-a je optimalna vremenska primjena

metode tj. mogućnost mjerenja trenutačnih promjena moždanog protoka u stvarnom vremenu.<sup>1-7</sup>

Nedostaci fTCD-a su: mogućnost prikaza samo hemodinamskog spektra jer je tehnika «slijepa» tj. ne prikazuje morfologiju moždanog krvožilja te ovisi o sposobnosti i vještini ispitivača; nemogućnost ispitivanja intrakranijske cirkulacije u osoba koje nemaju ultrasonografske transkranijске «prozore» (zbog hiperostoze kostiju lubanje); niska prostorna razlučivost tj. nemogućnost prikaza moždanog protoka za sve moždane regije već samo za pojedina kortikalna područja koja se nalaze u irigacijskom području insonirane moždane arterije. Ipak, obzirom na odličnu vremensku rezoluciju, fTCD je idealan za izvođenje funkcionalnih testova s brzim promjenama moždanog protoka.<sup>3,4,5,6,7</sup>

Funkcionalni TCD je dostupan u gotovo svim medicinskim ustanovama zbog relativno malih troškova izvođenja i može biti korisna alternativa ostalim funkcionalnim metodama za prikaz mozga npr. fMRI ili SPECT-u. Iako je fMRI neinvazivan, ima visoku prostornu i vremensku rezoluciju te ne uključuje zračenje ispitanika, metoda nije uvijek prikladna za primjenu, npr. kod klaustrofobičnih ili adipoznih osoba te kod bolesnika s metalnim implantatima koji mogu stvarati artefakte u prikazu.<sup>3,23,105</sup> Osim toga, zbog visokih troškova i tehničke složenosti fMRI je rijetko dostupan u medicinskom okruženju. S obzirom na visinu troškova SPECT je ipak pristupačnija metoda. Međutim, SPECT uključuje ionizirajuće zračenje te ima slabiju prostornu rezoluciju (4-6 mm) od fMRI-a (1 mm), ali ponekad može bolje prikazati određene regije mozga npr. orbitofrontalni korteks koji se teže prikazuje fMRI-om, zbog iskrivljenja signala na bazi lubanje.<sup>3,23,105</sup>

Funkcionalni TCD ne uključuje zračenje, za razliku od SPECT-a gdje efektivna doza ionizirajućeg zračenja iznosi 3.5-12 mSv. Indeks dobrobiti i troškova (*engl. benefit/cost ratio*) govori u prilog fTCD-u, jer nije invazivan niti štetan, a zbog nižih troškova i jednostavnosti primjene, fTCD je daleko najpristupačnija metoda. Visoka vremenska razlučivost fTCD-a uključuje trajno praćenje trenutačnih promjena moždanog protoka u stvarnom vremenu. U odnosu na SPECT čija vremenska rezolucija iznosi oko 5 minuta te u odnosu na fMRI (od 1.5-2 minute; ovisno o aktivacijskom modelu), fTCD ima najbolju vremensku rezoluciju. U usporedbi sa SPECT-om, koji je dugotrajna metoda (*engl. »time-consuming»*) pri čemu akvizicija traje od 10-15 minuta a obrada podataka do 5 minuta, fTCD je brža metoda jer su rezultati dostupni istovremeno i trajno se prikazuju tijekom ispitivanja.



Nedostaci fMRI i SPECT-a uključuju osjetljivost na pokrete, što zahtijeva nepomičan položaj ispitanika tijekom ispitivanja, a buka koja nastaje tijekom fMRI snimanja može izazvati nelagodu i anksioznost ispitanika, što nadalje može utjecati na rezultate ispitivanja zbog dodatne moždane aktivacije.<sup>3,23,24,25,116</sup>

Mogućnost prijenosa (transportabilnost) fTCD-a omogućava raznolikost uvjeta ispitivanja i vrste aktivacijskih modela a metoda nije ograničena položajem ispitanika, za razliku od SPECT-a ili fMRI.<sup>2,3</sup> Uz mogućnost učestalih ponavljanja, reproducibilnost fTCD-a iznosi oko 5%, dok u SPECT-u ona iznosi oko 10%; što predstavlja daljnju prednost fTCD-a u odnosu na SPECT.<sup>3</sup> Nadalje, fTCD je u većini medicinskih okruženja najpristupačnija metoda koja se može koristiti u funkcionalnom ispitivanju moždanog protoka i često se primjenjuje kao primarna metoda u procjeni moždane hemodinamike.<sup>1,2,3,7</sup>

Rezultati istraživanja moždane aktivacije pomoću fTCD-a i fMRI-a su pokazali korelaciju uporabom različitih aktivacijskih modela za procjenu moždanih funkcija<sup>4,5</sup> ali u literaturi se ne navode podaci o istraživanjima koja bi potvrdila korelaciju rezultata fTCD-a i SPECT-a u procjeni moždane aktivacije tijekom izvođenja složenog aktivacijskog modela.

U ovom ispitivanju usporedili smo dvije različite metode za funkcionalni prikaz mozga tijekom moždane aktivacije, fTCD i SPECT, u svrhu prepoznavanja vrijednosti i primjene fTCD-a kao potpuno neinvazivne, jednostavne, pouzdane i pristupačne tehnike koja se može koristiti kao komplementarna metoda SPECT-u u funkcionalnom prikazu mozga. Usporedbom metoda fTCD-a i SPECT-a naglašava se prednost fTCD-a s obzirom na neškodljivost, jednostavnost metode i vremensku nezahitjevnost. Korelacijom rezultata obje metode utvrđena je pouzdanost i osjetljivost fTCD-a za mjerenje moždane aktivacije, mogućnost primjene fTCD-a u neinvazivnom ispitivanju moždanog krvotoka tijekom kortikalne aktivacije te u uvjetima kada SPECT-u i ostale metode za funkcionalni prikaz mozga nisu dostupne u medicinskom okruženju.

## 1.1. ANATOMIJA MOŽDANOG KRVOTOKA

Mozak je opskrbljen krvlju pomoću dva arterijskog sustava. Prednji arterijski sustav za prehranu velikog mozga čine lijeva i desna unutarnja karotidna arterija (*a. carotis interna, ACI*) sa završnim ograncima: srednjom moždanom arterijom (*a. cerebri media, ACM*) i prednjom moždanom arterijom (*a. cerebri anterior, ACA*). Te dvije arterije primaju glavninu krvi iz ACI, a prehranjuju prednju polovicu talamusa, corpus striatum, corpus callosum, najveći dio unutarnje čahure, lateralnu površinu sljepoočnog režnja te medijalnu i lateralnu površinu čeonog i tjemenog režnja.

Stražnji arterijski sustav za prehranu moždanog debla i malog mozga čine lijeva i desna vertebralna arterija (*a. vertebralis, AV*) koje se u visini pontocerebelarnog žlijeba spajaju u arteriju bazilaris (*a. basilaris, AB*) i čine tzv. vertebrobazilarni sustav. Preko svojih bočnih ograna, vertebrobazilarni sustav prehranjuje vratni dio kralježnične moždine, cijelo moždano deblo i mali mozak, stražnji dio talamusa, zatiljni režanj velikog mozga te donji i medijalni dio sljepoočnog režnja, duru stražnje lubanjske jame te slušni i vestibularni osjetni organ.<sup>12</sup>

Granično područje pojedinih sustava označava linija koja spaja tjemeno-zatiljni žlijeb i mamilarna tijela. Oba sustava se povezuju anastomozama na bazi mozga i tvore funkcionalno povezan Willisov arterijski prsten (*circulus arteriosus Willisii*) koji okružuje hijazmu, infundibulum i interpedunkularno područje. Prsten čine sprijeda dvije prednje moždane arterije koje su povezane s prednjom komunikantnom arterijom (*a. communicans anterior, ACoA*), a straga arterija bazilaris koja se dijeli u dvije stražnje moždane arterije (*aa. cerebri posteriores, ACP*), od kojih je svaka spojena s unutarnjom karotidnom arterijom pomoću stražnje komunikantne arterije (*a. communicans posterior, ACoP*). Willisov krug podliježe različitim varijabilnostima od kojih su najčešće hipoplazija ili atrezija pojedinih arterijskih odsječaka.

U moždanoj arterijskoj opskrbi sudjeluju velike-ekstraparenhimske te male- intraparenhimske arterije. Velike i veće ekstraparenhimske arterije čine proksimalni dijelovi ACA, ACM i ACP koje zajedno s prednjom i stražnjom komunikantnom arterijom oblikuju Willisov krug. Arteriole, kapilare i venule su intraparenhimske krvne žile, smještene u sivoj moždanoj tvari. Stijenka im je građena od samo jednog sloja glatke muskulature. Moždane kapilare imaju pore između endotelnih stanica koje su čvrsto povezane (*engl. tight junctions*) a ponekad samo jedna endotelna stanica okružuje lumen krvne žile. Stanice glatke muskulature u stijenci arteriola omogućavaju reagiranje na različite podražaje mehanizmom vazokonstrikcije ili vazodilatacije i tako regionalno i difuzno reguliraju moždani protok.<sup>12</sup>

Sve arterije koje opskrbljuju mozak daju gotovo redovito dva sustava ogranaka: centralni (dubinski, ganglijski) i kortikalni (površinski; obodno-cirkumferencijski). Kortikalni sustav čine ogranci ACA, ACM i ACP koji opskrbljuju koru velikog mozga i bijelu moždanu tvar subkortikalno. Oni se granaju u mekoj moždanoj ovojnici i oblikuju površinske spletove krvnih žila povezanih brojnim anastomozama. Razlikuju se dugi i kratki ogranci kortikalnih arterija. Dugi ogranci se granaju kroz koru mozga, ulaze u bijelu moždanu tvar i sežu do nekoliko centimetra subkortikalno a da pri tome ne anastomoziraju. Kratki ogranci nalaze se u srednjoj zoni kore mozga i tu zajedno s dugim ograncima čine gustu mrežu. Ogranci kortikalnog sustava nisu prave funkcionalno završne arterije jer ipak anastomoziraju na površini mozga, no postaju takvima čim uđu u moždano tkivo. Centralni sustav opskrbljuje bazalne ganglije, međumozak i unutarnju čahuru a tvore ga ogranci što polaze od arterija Willisovog prstena; duži su od ogranaka kortikalnog sustava i nazvani su funkcionalno krajnje arterije te na svom putu ne daju niti ne primaju anastomotske ogranke. Začepljenje neke od arterija centralnog sustava uzrokuje oštećenje dijela bazalnih ganglija ili unutarnje čahure što ih ta arterija opskrbljuje.<sup>12</sup>

ACA je završni ogranak unutarnje karotidne arterije, koja prelazi na medijalnu površinu moždane polutke, zavija nagore i unazad i leži u kalozalnom žlijebu (*a. pericallosa*). Njezini su ogranci a. frontopolaris (što prehranjuje medijalni dio čeonog režnja) i a. callosomarginalis (što prehranjuje lobulus paracentralis i dijelove cingularne vijuge); njezine završne grane prehranjuju precuneus. Od početnog dijela prednje moždane arterije odvajaju se manji ogranci što prehranjuju glavu kaudatusa i septum pellucidum.

ACM je najveći ogranak ACI te opskrbljuje približno dvije trećine lateralne površine konveksiteta mozga. ACM ide prema naprijed, dolje i lateralno od račvišta ACI te ulazi u Silvijevu brazdu, zatim ide prema natrag i gore duž brazde. Na njoj se razlikuju četiri odsječka. Prvi je pars sfenoidalis (M1), srednje dužine 14 mm. Iz njega izlaze lateralne perforantne arterije. Segment M1 dijeli se na dva ili tri ogranka, čini bifurkaciju ili trifurkaciju (M2), dijelom ide horizontalno, a zatim čini koljeno koje je oko 3 cm udaljeno od kalote temporalno. Odsječci M3 i M4 idu dalje distalno temporalno i frontalno.

Prvi ogranci ACM su arterije lentikulostrijate (*aa. capsulolenticulares*) koje se odvajaju s gornje strane, tvore blagu krivulju te kroz male otvore na prednjoj rupičastoj tvari ulaze u mozak opskrbljujući globus palidus, unutrašnju čahuru, putamen, nucleus caudatus i talamus. Rami orbitofrontales odvajaju se s donje strane ACM nasuprot polazišta arterija lentikulostrijata te idu prema naprijed po donjoj strani frontalnog režnja. Glavni ogranci ACM odvajaju se u području njenog koljena: a. parietalis posterior koja se penje po Silvijusovoj brazdi prema parijetalnom režnju; a. angularis koja završava u području girusa angularisa i a. temporalis posterior koja leži u sulkusu temporalis superior. Arterije inzulares su uzlazne grane ACM koje odlaze u inzulu, dopiru do gornjeg ruba inzule, te prelaze na frontalni i parijetalni operkulum. Od tog mjesta uzlaze prema gore po vanjskoj strani frontalnog i parijetalnog režnja tzv. kandelaberske arterije. Prednja komunikantna arterija spaja obje prednje moždane arterije i predstavlja značajan funkcionalni kapacitet između arterija jedne i druge hemisfere.

ACP čini spoj između prednje-karotidne i stražnje-bazilarne moždane arterijske cirkulacije. Naime, stražnja komunikantna arterija koja izlazi iz ACI anastomozira sa ACP. Opskrbljuje penetrantno duboke talamičke dijelove, okcipitalni korteks, unutrašnje dijelove parijetalnog režnja i temporalni teritorij do temporalnog pola. Lijeva i desna ACP su završne grane bazilarne arterije. Nakon polaska iz bazilarne arterije idu naprijed i lateralno (P1 segment) ispred okulomotornog živaca. Arterije obiđu crus cerebri, anastomoziraju s ACI (posredstvom a. communicans posterior) i potom se pružaju duž lateralne strane mezencefalona uz medijalni rub tentorija i prelaze na donju površinu sljepoočnog režnja (P2 segment). Završni ogranci stražnje moždane arterije su a. temporalis posterior (što prehranjuje prednji donji dio sljepoočnog režnja te gyrus occipitotemporalis).<sup>12</sup>

## 1.2. FUNKCIONALNA ORGANIZACIJA MOZGA

Uvriježena podjela korteksa temelji se na citoarhitektonskim, mijeloarhitektonskim, ontogenetskim, kemoarhitektonskim i talamokortikalnim kriterijima a razlike u funkciji pojedinih područja na neurofiziološkim i metaboličko-biokemijskim kriterijima. Kortikalno polje koje je određeno primjenom citoarhitektonskog kriterija ne mora odgovarati funkcionalno određenom polju. Prema citoarhitektonskom kriteriju svako kortikalno područje se razlikuje od drugog prema obliku, karakterističnom smještaju te veličini slojeva i stanica unutar slojeva. Najčešće se upotrebljava podjela prema Brodmannu koji je svako citoarhitektonsko područje označio brojevima. Na temelju citoarhitektonskog kriterija sastavljene su neuroanatomske citoarhitektonske mape. Daljnja podjela neokorteksa uključuje pojmove primarnih, sekundarnih i asocijativnih area u mozgu.<sup>11,13</sup>

Primarna area se definira kao područje korteksa za elementarnu analizu senzorne obavijesti ili motoričke aktivnosti. Sekundarna područja služe za složeniju obradu senzornih i motoričkih informacija nakon sinaptičke obrade u primarnim kortikalnim područjima dok asocijativna područja imaju složene integrativne funkcije poput asocijativne memorije, učenja, govora i ponašanja. Razlikuju se dvije vrste asocijativnih područja: parsenzorna i opća asocijativna područja. Parsenzorna područja se nalaze u parijetalnom, okcipitalnom i temporalnom režnju dok se opća asocijativna područja nalaze u temporalnom i frontalnom režnju. Parasenzorna asocijativna područja omogućavaju razumijevanje vidne, slušne ili somatosenzibilne obavijesti. Područje tzv. multisenzorne asocijativne memorije nalazi se na tromeđi temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog korteksa, što ogovara području angularnog girusa (polje 39 prema Brodmannu), i integrira sve asocijativno obrađene senzorne obavijesti te ih šalje u opći asocijativni korteks gdje se pohranjuju u memoriju općih asocijativnih područja temporalnog režnja i parahipokampusu. Iz navedenih područja odlaze putevi u asocijativna područja prefrontalnog korteksa gdje se asocijativna memorija koristi za ponašanje pojedinca u vremenu i prostoru, uz obradu emocionalnog značenja obavijesti.<sup>11,13</sup>

Određivanje funkcionalnih svojstava pojedinih područja, koja ih razlikuju od susjednih, moguće je odrediti neurofiziološkim kriterijima. To su eksperimentalno određena područja mozga, temeljena na istraživanjima na animalnim i ljudskim modelima. Novija istraživanja primijenjuju metaboličko-biokemijski princip s radioaktivnim metabolitima glukoze za određivanje moždanih funkcija, primjenom PET-a ili primjenom drugih metoda (SPECT, fMRI i fTCD) za određivanje specifične moždane aktivacije.

Funkcije frontalnog režnja vrlo su složene s obzirom da je povezan senzornim asocijativnim vezama jedne strane i motoričkim strijatumom druge strane te koordinira ponašanje i motoriku u odnosu na vrijeme i prostor. U frontalnom režnju smještene su motoričke funkcije i asocijativno spoznajne funkcije koje određuju ponašanje. Primarni motorički korteks smješten je u precentralnom girusu (Brodmann 4) i ubraja se u agranularni korteks, a njegova funkcija je započinjanje voljnih motoričkih pokreta. Ispred precentralnog girusa i primarnog motoričkog korteksa nalazi se sekundarni motorički korteks koji obuhvaća dva područja: premotorički korteks i suplementarni motorički korteks. Premotorički korteks (Brodmann 6) smješten je u kaudalnim dijelovima gornjeg srednjeg i donjeg frontalnog girusa i ubraja se u agranularni frontalni korteks. U premotorički korteks ubraja se i motoričko polje a pokrete očiju (Brodmann 8) te Brokina područja za govor (Brodmann 44 i 45). Suplementarni motorički korteks nalazi se na medijalnoj strani gornjeg frontalnog girusa u produžetku Brodmannove areje 6. Premotorički i suplementarni korteks su dijelovi motoričkog korteksa i upravljaju pripremanjem motoričkih aktivnosti te nadziru automatske pokrete.<sup>11,13</sup>

Asocijativna područja frontalnog režnja imaju razvijen granularni sloj te se nazivaju i prefrontalni korteks. Smješten je u polarnim dijelovima gornjeg, srednjeg i donjeg frontalnog girusa (Brodmann 9, 10, 11, 12) i prima kortikalna vlakna iz općih asocijativnih područja temporalnog režnja koja donose obavijesti iz parasenzornih asocijativnih područja. Funkcije ovog područja su: usmjerena pažnja, kontrola impulzivnog ponašanja, rješavanje problema, kritično razmišljanje, učenje na temelju iskustva te sposobnost izražavanja emocija.

Gyrus cingulatus je smješten u dubokim strukturama frontalnog režnja, uzdužno, u mediosagitalnom presjeku mozga. Funkcije girusa su prebacivanje usmjerene pažnje, stvaranje ideja i uviđanje različitih mogućnosti pri donošenju odluka. Osjećaj sigurnosti potječe također iz girusa cingulatusa. Značajna funkcija cingulusa je planiranje i određivanje prioriteta i tzv. kognitivna fleksibilnost.

Parijetalni režanj sastoji se od primarnog somatosenzornog korteksa, sekundarnog (asocijativnog) somatosenzornog korteksa i parasenzornih asocijativnih somatosenzornih područja. Primarni somatosenzorni korteks (Brodmann 3, 2, 1) smješten je u postcentralnom girusu koji na medijalnoj strani hemisfere prelazi u paracentralni lobus. Funkcija primarnog somatosenzornog korteksa je elementarna analiza svjesnog somatskog senzibiliteta.

Sekundarni somatosenzorni korteks smješten je u gornjem parijetalnom režnjiću (Brodmann 5, 7) a funkcionalno integrira somatosenzorne informacije npr. određivanje dimenzija i oblika predmeta u ekstrapersonalnom prostoru. Ostale funkcije su: obrada prostornih informacija, vizualno navođenje ruku, prstiju, vidno-motorno navođenje pri hvatanju objekata ili pri posezanju za njima, taktilno prepoznavanje, prikupljanje informacija o položaju ekstremiteta, lokalizacija objekata, vođenje pokreta u prostoru, prostorna detekcija stimulusa, razlikovanje lijeve i desne strane.<sup>11,13,124</sup>

Parasenzorni asocijativni somatosenzorni korteks nalazi se u donjem parijetalnom režnjiću koji djelomično odgovara supramarginalnom girusu (Brodmann 40, 39) na kraju lateralne cerebralne brazde, na tromeđi parijetalnog, okcipitalnog i temporalnog režnja. Funkcija donjeg parijetalnog režnjića i okolnog temporoparijetalnog područja je ujedinjavanje dodirnih kinestetičkih obavijesti u percepciju oblika, veličine; ujedinjeno pod nazivom stereognozija te stvaranje vidnih mapa.

Funkcije temporalnog režnja su kortikalna obrada slušnih informacija, slušna funkcija govora, memorija i asocijativno prepoznavanje složenih oblika (ljudsko lice). Primarni slušni korteks smješten je na gornjoj površini gornjeg temporalnog girusa, u gyri temporales transversi, u dubini fisure lateralis cerebri (Brodmann 41, 42).

Funkcija primarnog slušnog korteksa je da analizira tonove pri čemu je izražena tonotopička organizacija, u kojoj se određeni dio pužnice projicira u određeni dio korteksa. Sekundarno slušno područje nalazi se na vanjskoj površini gornjeg temporalnog girusa (Brodmann 42) a parasenzorno asocijativno slušno područje (Brodmann 22) nalazi se na planum temporale, iza primarnog slušnog korteksa i na vanjskoj površini gornjeg temporalnog girusa. Područje asocijativnog slušnog korteksa naziva se i Wernikova areja a služi za razumijevanje govora. Medijalni temporalni korteks smješten je iza parahipokampalnog girusa i sudjeluje u prepoznavanju ljudskih lica.<sup>11,13</sup>

Područje tercijarne multisenzorne asocijativne memorije nalazi se na tromeđi temporalnog, parijetalnog i okcipitalnog korteksa i odgovara angularnom girusu (Brodmann 39) gdje završavaju sva parasenzorna asocijativna vlakna iz slušnog, vidnog i somatozenzornog područja. Funkcija tog područja je integracija svih asocijativno obrađenih senzornih informacija.

Na medijalnoj strani okcipitalnog režnja nalazi se primarni vidni korteks-area striata (Brodmann 17), na kaudalnom dijelu fissurae calcarinae. Funkcije tog područja su elementarna analiza impulsa koji dolaze iz retine oba oka (binokularno gledanje, razlučivanje linije od pozadine (jednostavne stanice) te određivanje nagiba linije (složene stanice). Sekundarni vidni korteks nalazi se na vrhu lateralne površine okcipitalnog režnja (Brodmann 18) a funkcija mu je obrada vidnih informacija. Parasenzorno asocijativno vidno područje nalazi se ispred sekundarnog (Brodmann 19) a funkcija mu je kompleksno razumijevanje viđenog, npr. prepoznavanje znakova.<sup>11,13</sup>



### 1.3. ANATOMSKA I FUNKCIONALNA OBILJEŽJA VIDNO-PROSTORNE DISKRIMINACIJE I OSJETILNE USMJERENOSTI

Tjelesno usmjeravanje osjetilnih sustava omogućava odabir vanjskih podražaja i usmjeravanje odgovora (*engl. orienting response*) tj. vidnu odabirnu pozornost. Usmjeravanje pozornosti omogućuju osjetno-motoričke asocijacije potrebne za točnu reprezentaciju i učinkovito djelovanje u prostoru, a prema anatomsko-funkcionalnim obilježjima odgovaraju donjem tjemenom režnjiću. Kora tjemenog režnja pretvara koordinate različitih osjetilnih prostora u jedinstvenu egocentričnu mapu. Početni stadij aktivnog gledanja je usmjeravanje pozornosti na određenu točku u vidnom polju. Čin usmjeravanja pozornosti uključuje udruživanje retinalnih i motoričko-kinestetskih signala, a točno usmjeravanje pozornosti temelji se na prevođenju retinotopnih i kinestetskih koordinata u koordinate egocentričnog prostora. Koordinatna mapa personalnog i ekstrapersonalnog prostora vjerojatno je smještena u gornjem tjemenom režnjiću, a ishodište tog koordinatnog sustava je referentna točka egocentrične lokalizacije.<sup>11,124</sup>

Nalazi anatomskih istraživanja neuronskih veza donjeg tjemenog režnjića na animalnim modelima su pokazala da je polje 7 povezano s unimodalnim vidnim i somatosenzibilnim poljima moždane kore, frontalnim poljem za očne pokrete (FEF) i prefrontalnim heteromodalnim poljima, kao i s paralimbičkim poljima prednjeg dijela cingularne vijuge i retrosplenijalnog područja. Pritom se čini da polje 7 sadrži spoznajnu mapu ekstrapersonalnog prostora, da polje 24 daje motivacijski naboj za usmjeravanje pozornosti, a polje FEF izravno upravlja usmjeravanjem pogleda prema zanimljivom predmetu. Uzlazne projekcije iz moždanog debla i talamusa omogućuju stanje povišene budnosti, pa time i procese pozornosti.<sup>124</sup> Neuronska mreža što čini sustav pozornosti ima četiri ključne komponente:

1. Retikularno-aktivacijsku (ARAS i IL jezgre, što omogućuju dovoljan stupanj povišene budnosti)
2. Osjetno-spoznajnu (polje 7 s mapom ekstrapersonalnog prostora)
3. Limbičko-motivacijsku (polje 24)
4. Izvršno-motoričku (polje FEF, te okolna prefrontalna i premotorička polja što upravljaju svrhovitim pokretima tijela)

Sustav pozornosti je mreža razdvojenih, ali funkcionalno povezanih moždanih struktura. Heteromodalni parijetalni korteks je povezan s unimodalnim vidnim i somatosenzibilnim, te s paralimbičkim poljima moždane kore. U ljudskom mozgu i polje 5 i polje 7 su smješteni u gornjem parijetalnom režnjiću, dok donji tjemeni režnjić sadrži polja 39 i 40 (gyrus supramarginalis i gyrus angularis).<sup>11,124</sup> Podaci o neuronskim vezama i elektrofiziološkim svojstvima neurona polja 7, dobiveni pokusima na životinjama, mogu se primijeniti u tumačenju funkcija polja 39 i 40 u ljudskom mozgu. Smatra se da se polje 7 sastoji od četiri manja polja što imaju specifične neuronske veze, neuronska svojstva i funkcije: polja 7a, 7b, 7m i 7ip. Svako polje donjeg tjemenog režnjića ima karakterističan skup neuronskih veza s unimodalnim asocijacijskim i paralimbičkim poljima moždane kore. Pritom su polja 7a i 7ip poglavito vezana uz vidna polja, polje 7b poglavito uz somatosenzibilna polja, a polje 7m je dvosmjerno povezano i s vidnim i sa somatosenzibilnim poljima. Niti jedno od tih polja nije povezano sa slušnom moždanom korom. Polja 7m, 7a i 7ip su opsežno povezana s nizom vidnih polja smještenih na medijalnoj strani hemisfere te u dubini parijeto-okcipitalnog i intraparijetalnog sulkusa.<sup>11,124</sup>

Stražnji parijetalni korteks prima talamokortikalne vidne informacije iz medijalnog dijela pulvinara i LP jezgre talamusa. Polje 7a je najopsežnije povezano s paralimbičkim poljima. Gyrus cinguli (polja 23 i 24) je povezan sa sva četiri polja donjeg tjemenog režnjića, a s parahipokampalnom vijugom je povezano uglavnom polje 7a. Ustroj kortiko-kortikalnih veza određuje i fiziološka svojstva neurona parijetalnog korteksa. Naime, mnogi parijetalni neuroni što reagiraju na vidne podražaje najbolje reagiraju na one vidne podražaje koji imaju jasno motivacijsko značenje. Osim toga, lijevi i desni donji tjemeni režnjić su opsežno povezani komisurnim projekcijama i međusobno i s drugim područjima moždane kore, što brojnim parijetalnim neuronima omogućuje da odgovaraju na ipsilateralne vidne ili somatosenzibilne podražaje.<sup>11,14,15,124</sup> Heteromodalna polja donjeg tjemenog režnjića su dvosmjerno povezana s dorzolateralnim prefrontalnim heteromodalnim poljima. Prefrontalna i parijetalna heteromodalna polja se projiciraju u barem 15 ciljnih područja moždane kore. Pritom je karakteristično da su projekcije u paralimbička polja interdigitacijske tj. završavaju kao radijalne i izmjenične kolumne aferentnih aksona u ciljnoj moždanoj kori te se prefrontalne i parijetalne informacije prenose na različite populacije ciljnih neurona.

S druge strane, projekcije u lateralni neokorteks (npr. operculum parietale, korteks gornjeg temporalnog žlijeba) su laminarno komplementarne, što znači da parijetalni aksoni završavaju u IV. i VI. sloju, dok prefrontalni aksoni završavaju vrlo gusto u I. sloju, oskudnije u III. i V/VI. sloju te se prefrontalne i parijetalne informacije prenose na različite dijelove apikalnog dendrita istog ciljnog neurona.<sup>11,124</sup> Prefrontalna, parijetalna, paralimbička i sljepoočna polja, su međusobno povezana kortiko-kortikalnim projekcijama i primaju talamokortikalna vlakna iz medijalne jezgre pulvinara. Pulvinar može aktivirati široku mrežu kortikalnih polja, a vjerojatno zajedničko obilježje tih polja je da su uključene u prostorno-vremensko usmjeravanje i ustrojavanje ponašanja. Usporedni parijeto-prefrontalni neuronski krugovi omogućuju usmjerene pokrete očiju i ruku prema željenom cilju. Stoga se vjeruje da su neka područja prefrontalnog i parijetalnog korteksa dijelovi istog neuronskog sustava, uključenog u usmjeravanje pokreta očiju na temelju vidno-prostornih informacija. Pritom bi polje 7ip imalo ključnu ulogu u osjetno-motoričkoj integraciji i oblikovanju predstave prostora, dok bi prefrontalna polja 46 i 8a bila nužna u onim okolnostima u kojima se te predstave prostora rabe za započinjanje usmjerenih pokreta očiju, tj. za usmjeravanje pogleda.<sup>11,124</sup> Smatra se da usporedni parijetoprefrontalni krug, što povezuje polje 7a i dno sulcusa principalisa (dio polja 46) služi za usmjeravanje pokreta ruke tijekom posezanja za željenim objektima. Aktivnost mnogih neurona polja 7a izravno je vezana uz voljne pokrete ruku, a čini se da su neuroni oba polja (7a i 46) uključeni u kodiranje prostornog pamćenja. Uloga parijetalnog korteksa bi bila u oblikovanju i održavanju prostornih koordinata što predstavljaju lokaciju predmeta u prostoru, a prefrontalni korteks to koristi u upravljanju pokretima ruke. Čini se da su ta dva sustava uzajamno povezana, pa omogućuju koordinirane i ciljne pokrete očiju i ruku. Gyrus cinguli (paralimbičko polje 24) daje motivacijski naboj i značenje takvim usmjerenim pokretima. Snimanje aktivnosti pojedinačnih neurona u ta dva područja prefrontalnog korteksa potvrđuje opisane funkcionalne razlike: polje 46 je specijalizirano za radno pamćenje prostornih podataka, a polja 11-13 su specijalizirana za radno pamćenje neprostornih podataka. Nadalje, polje 46 je povezano s odgovarajućim vidnim poljima moždane kore (polja M-sustava u tjemenom režnju, za prepoznavanje kretanja i položaja) preko posrednika u tjemenom režnju; polja 11-13 su povezana s odgovarajućim vidnim poljima (polja P-sustava u sljepoočnom režnju, za prepoznavanje oblika i boja) preko posrednika u sljepoočnom režnju.<sup>11,124</sup>

#### 1.4. FIZIOLOGIJA MOŽDANE HEMODINAMIKE

Specifičnost moždanog krvotoka uvjetovana je različitošću veličina krvnih žila i vrstama moždanih arterija. Tok krvi određen je gradijentom tlaka unutar lumena žile i otporom stijenki. Krv relativno lako protječe kroz sve dijelove cirkulacijskog sustava osim kroz arteriole i kapilare koje pružaju najveći otpor strujanju krvi. Kapilarna mreža je rasprostranjena u sivoj moždanoj tvari gdje je volumni protok krvi izraženiji u odnosu na bijelu moždanu tvar (8:20 ml/min za 100 g moždane tvari). Prosječni volumni protok kroz mozak odrasle osobe je oko 900-1100 ml/min (za 100 g tvari 60 mL/min) što iznosi oko 15% udarnog srčanog volumena u mirovanju (5000 mL/min). Mozak također troši i 15-20% od ukupne količine kisika u krvi.<sup>8</sup>

Različite dimenzije i tipovi arterija imaju funkciju regulacije cerebrovaskularnog otpora. Arteriole i kapilare (8-50  $\mu\text{m}$  u promjeru) pružaju najveći otpor cirkulaciji krvi. Zbog građe njihove stijenke, one mogu mijenjati promjer (vazokonstrikcija i vazodilatacija) te regulirati otpor i protok krvi kroz moždano tkivo. Smatra se da su arterije i arteriole inervirane perivaskularnim živčanim vlaknima koja otpuštaju adrenergičke, kolinergičke i peptidergičke neurotransmitore. Oni imaju ulogu u vazokonstrikciji te permeabilnosti kapilara mozga.<sup>8</sup>

Krv teče po tipu laminarnog ili aksijalnog toka, gdje je brzina toka u sredini krvne žile veća nego uz stijenku. Promjena brzine strujanja krvi događa se na mjestima gdje se krvne žile račvaju, kada dolazi do nepravilnog, vrtložnog strujanja krvi tj. do turbulencije toka. Karakteristike laminarnog tijeka krvi utječu na otpor u krvnim žilama. U velikim žilama centralna struja toka je na značajnoj udaljenosti od stijenke koja pruža otpor a u maloj krvnoj žili to nije moguće. Tako se otpor povećava u žilama manjeg promjera. Kod suženja krvnih žila krv se mora ubrzati da bi isti volumen prošao u jedinici vremena. To je prostorno ubrzanje za razliku od vremenskog koje uvjetuje pulzacijska arterijska hemodinamika. Navedeni principi strujanja krvi omogućuju ispitivanja transkranijalnim doplerom i određivanje brzine strujanja krvi (BSK) u bazalnim arterijama kao i posredno izračunavanje perfuzijskog tlaka.

Moždani protok krvi (*engl. cerebral blood flow, CBF*) može se odrediti tako da se moždani perfuzijski tlak (*engl. cerebral perfusion pressure, CPP*) podijeli sa cerebrovaskularnim otporom (*engl. cerebral vascular resistance, CVR*). Moždani perfuzijski tlak jednak je razlici srednjeg arterijskog krvnog tlaka (*engl. arterial blood pressure, ABP*) i intrakranijskog krvnog tlaka (*engl. intracranial cerebral pressure, ICP*), što se izračunava prema jednadžbi:

$$CBF = \frac{ABP - ICP}{CVR} = \frac{CPP}{CVR}$$

U fiziološkim uvjetima, moždani perfuzijski tlak može se smatrati približno jednak srednjem arterijskom krvnom tlaku. Ukoliko se moždani perfuzijski tlak mijenja, moždani protok se održava konstantnim zbog promjena moždanog vaskularnog otpora. Navedeni mehanizam održava se vazokonstrikcijom ili vazodilatacijom moždanih arteriola te rezultira povećanim ili smanjenim moždanim vaskularnim otporom. To je ujedno i glavni mehanizam moždane autoregulacije koji osigurava konstantan moždani protok, unatoč varijacijama u moždanom perfuzijskom tlaku. Moždani protok ostaje konstantan unutar širokih varijacija moždanog perfuzijskog tlaka (od 50-160 mmHg). Ukoliko moždani perfuzijski tlak poraste ili padne izvan granica autoregulacije (arteriole su već maksimalno kontrahirane ili dilatirane), moždani vaskularni otpor se više neće mijenjati. Moždani protok će pasivno slijediti promjene u moždanom perfuzijskom tlaku. Ukoliko se smanji moždani protok krvi, stopa ekstrakcije kisika iz krvi će inicijalno rasti da održi aerobnu glikolizu. Daljnji pad u perfuzijskom moždanom tlaku dovodi do kritičnog smanjenja protoka u moždanim arterijama izazivajući promjene u anaerobnom metabolizmu te napokon rezultira u ishemičkom moždanom oštećenju. Mjerenje moždanog protoka krvi provodi se primjenom različitih metoda za kvantitativno mjerenje regionalnog moždanog protoka (*engl. regional cerebral blood flow, rCBF*). Većina metoda kojima se mjeri rCBF su invazivne, dugotrajne i visokih troškova izvođenja. Transkranijski dopler omogućava mjerenje brzina u proksimalnim intrakranijskim arterijama mozga te određivanje relativnih promjena moždanog protoka kao i monitoriranje različitih anatomskih razina i fizioloških parametara moždane cirkulacije. TCD i ostale rCBF tehnike pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju. Iako individualna mjerenja arterijskih brzina strujanja krvi ne koreliraju s perfuzijom moždanog tkiva, promjene u arterijskim brzinama strujanja krvi mogu se koristiti za mjerenje promjena rCBF na mikrocirkulacijskoj razini.<sup>8</sup>

### 1.4.1. Regulacija moždanog krvotoka

Fiziološka kontrola brzine i opsega krvnog protoka u mozgu odvija se kroz nekoliko unutarnjih i nezavisnih mehanizama koje objedinjuje pojam moždane autoregulacije. Autoregulacijski mehanizam moždane hemodinamike je odgovor moždane vaskulature kojim se održava trajni protok uz promjene perfuzijskog tlaka i uz oscilacije krvnog tlaka. Mehanizmi koji sudjeluju u moždanoj autoregulaciji su: miogena, kemijska i neurogena regulacija.<sup>8,20,33</sup>

Miogena regulacija se temelji na odgovoru glatke muskulature u stijenci krvne žile, pri rastezanju, koje je uzrokovano povišenjem transmuralnog pritiska. Visoki transmuralni tlak uzrokuje depolarizaciju endotelnih stanica, generiranje akcijskog potencijala i smanjenje promjera žile. Vazokonstrikcija nastaje u proksimalnim dijelovima kapilarnog bazena kako bi se kapilare zaštitile od prevelikog porasta tlaka. Endotelne stanice sintetiziraju relaksirajuće ili kontraktilne faktore (*engl. endothelium-derived relaxing factor, EDRF; endothelium derived contractile factor, EDCF*) koji uzrokuju relaksaciju ili kontrakciju glatkih mišićnih stanica arterija i arteriola te posljedičnu vazodilataciju i vazokonstrikciju.<sup>8</sup>

Kemijska regulacija podrazumijeva promjene lumena krvnih žila koje su uzrokovane promjenama parcijalnog tlaka kisika  $p(O_2)$  i parcijalnog tlaka ugljičnog-dioksida  $p(CO_2)$  u krvi. Porast  $p(CO_2)$  uzrokuje vazodilataciju i povećava moždani protok, a pad  $p(CO_2)$  dovodi do vazokonstrikcije. Promjene  $p(O_2)$  slabije utječu na moždanu vaskulaturu u odnosu na promjene  $p(CO_2)$ , a pad uzrokuje vazodilataciju. Mehanizam se iscrpljuje u patološkim stanjima npr. pri moždanoj ishemiji kada povećana koncentracija ugljičnog dioksida ne izaziva vazodilataciju zbog nastanka vazoparalize.<sup>8,20,33,38</sup>

Neurogena regulacija temelji se na vazomotornom tonusu krvne vaskulature koji održava autonomni živčani sustav u produženoj moždini i diencefalonu. Bazalne moždane krvne žile te one s površine mozga inervirane su adrenergičkim i kolinergičkim živčanim završecima a intraparenhimske krvne žile vazomotorno su regulirane kemijskom indukcijom. Podraživanje noradrenergičkih neurona dovodi do neznatnog smanjenja protoka ali pomiče granice autoregulacije prema višim vrijednostima krvnog tlaka i može umanjiti porast protoka uzrokovan hiperkapnijom.

Podraživanjem acetilkolinskih neurona dolazi do slabe vazodilatacija pa se moždani protok malo poveća. Niti senzornih živaca potječu od trigeminalnog ganglija, udružuju se sa simpatičkim u kavernoynom sinusu i zajednički čine perivaskularnu inervaciju moždane cirkulacije. Stimulacijom trigeminalnog ganglija otpuštaju se tvar P i lokalni peptidi koji dovode do povišenja rCBF.<sup>8</sup>

Granice moždane autoregulacije nisu čvrste i stalne, a mogu se mijenjati u granicama dinamičke fiziološke kontrole pod utjecajem simpatičkog živčanog sustava, renin-angiotenzinskog sustava te drugih čimbenika koji povećavaju ili smanjuju moždani protok. Obično se granice autoregulacije kreću u vrijednostima srednjeg krvnog tlaka od 60-150 mmHg. Izvan granica tog raspona regulacija CBF prestaje i dolazi do sloma autoregulacije, a protok krvi kroz mozak se mijenja sukladno promjenama arterijskog tlaka.<sup>8,20</sup>

Moždana vazoreaktivnost (VMR) se definira kao raspon između maksimalne dilatacije i maksimalne konstrikcije intracerebralnih arteriola kao odgovor moždanog arterijskog stabla i CBF-a na specifične vazoaktivne tvari i jedan je od regulatornih mehanizama moždane autoregulacije. U fiziološkim uvjetima vaskularni je tonus na središnjoj razini između maksimalne konstrikcije i maksimalne dilatacije.<sup>8</sup>

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je hiperkapnija jak podražaj koji dovodi do značajnog povećanja CBF-a; hiperkapnija uzrokuje vazodilataciju, a hipokapnija vazokonstrukciju arteriola. U bazalnim arterijama mozga ne dolazi do promjene dijametra već samo brzine strujanja krvi. Kao i kod autoregulacije postoji prag nakon kojega nije moguća daljnja vazokonstrukcija i usporenje moždanog protoka ( $p\text{CO}_2 < 20$  mmHg), jer je prema teoriji vazokonstrukcija dosegla prag moždane ishemije te se uključuje kompenzatorni vazodilatativni odgovor. Promjene  $p\text{O}_2$  imaju suprotan učinak od  $p\text{CO}_2$ . Razina arterijskog  $\text{O}_2$  manja od 50 mmHg uzrokuje značajnu vazodilataciju. VMR se može mjeriti primjenom različitih dilatativnih ili konstriktivnih podražaja. Najčešće se koriste  $\text{CO}_2$  i acetazolamid.<sup>9,19</sup> Acetazolamid djeluje na način da povećava razinu arterijskog  $\text{CO}_2$  te dovodi do vazodilatacije. Vazomotorna rezerva predstavlja mogućnost moždane cirkulacije da u slučaju kompromitirane dostave krvi, održi protok kroz mozak u granicama normale.<sup>38,70,72</sup>

### 1.4.2. Povezanost neuronske aktivnosti, moždanog metabolizma i moždanog protoka

Neuroni mogu oblikovati jednostavne neuronske nizove, neuronske krugove i mreže ili cijele neuronske sustave. Načelo divergencije i načelo konvergencije su temeljna obilježja funkcioniranja živčanog sustava. Svaki neuron sinaptički je povezan s nizom drugih neurona po načelu divergencije. Na taj način jedan neuron može modulirati aktivnost tisuća drugih neurona, što ima ključnu ulogu u nizu moždanih funkcija, a posebice onih uključenih u regulaciju stanja svijesti i stupnjeva budnosti. S druge strane, svaki centralni neuron također prima brojne ekscitacijske i inhibicijske sinapse, što ih uspostavlja presinaptički aksonski završeci različitih drugih neurona po načelu konvergencije. Stoga je receptivna površina svakog neurona polje međudjelovanja tisuću raznolikih ekscitacijskih i inhibicijskih učinaka drugih neurona, a ukupna posljedica tih interakcija je nastanak ili izostanak akcijskog potencijala u neuronu (procesi prostornog i vremenskog zbrajanja te neuronske integracije).<sup>11,124</sup>

Neuronska aktivnost je usko povezana s promjenama rCBF. Neuronskom aktivacijom dolazi do povećanja moždanog metabolizma i do reaktivnog povećanja CBF kao i BSK u moždanim arterijama (*engl. neurovascular coupling*). Metaboličku hipotezu regulacije moždanog protoka prvi su predložili Roy i Sherington krajem 19. stoljeća. Aktivnost neurona dovodi do porasta regionalnog moždanog metabolizma, što uzrokuje lokalni porast pCO<sub>2</sub> te dilataciju na prekapilarnoj razini. Konačni lokalni porast moždanog protoka na kortikalnoj razini povezuje se s redukcijom lokalnog vaskularnog otpora. Smanjeni vaskularni otpor dovodi do porasta brzine protoka u proksimalnijim dijelovima arterije koja opskrbljuje određenu kortikalnu regiju. Povećana neuronska aktivnost povećava metaboličke potrebe moždanog tkiva što je pak povezano s povećanim regionalnim moždanim protokom.<sup>12,20</sup>

Pretpostavlja se da povećana koncentracija cikličkog adenzin-mono-fosfata (cAMP) i cikličkog guanozin-mono-fosfata (cGMP), nakupljanje iona kalija te interakcija s kalcij-ovisnim ionskim kanalima i radikalima nitrit-oksida predstavljaju zajednički put aktivacije, koji dovodi do fiziološke dilatacije arteriola i povećanog moždanog protoka kako bi se zadovoljila metabolička potreba stanica. Pretpostavlja se da adenzin onemogućava djelovanje kalcijevih iona s aktinsko-miozinskim kompleksom u glatkim mišićnim stanicama stijenki arteriola ili da sprječava otpuštanje kalcija i njihovo vezanje za kontraktilne proteine.<sup>6</sup>



Na taj način se smanjuje tonus glatkih mišićnih stanica stijenki arteriola te nastaje vazodilatacija i smanjenje vaskularnog otpora. Tijekom procesa se otpuštaju veće količine vazodilatatora, što kratkotrajno povećava lokalni protok krvi. Zbog povećanja protoka nastaje blaga hipoksija, a zatim blaga vazokonstrikcija što u završnici dovodi do normalizacije moždanog metabolizma i protoka.

Dosadašnja aktivacijska istraživanja različitim metodama za funkcionalni prikaz mozga (fMRI, PET, SPECT, fTCD) su potvrdila povezanost kognitivne aktivnosti, povećanog moždanog protoka i metabolizma te dokazala da se funkcionalne metode mogu komplementarno koristiti u procjeni moždane aktivacije<sup>3,6,24,25,26</sup>. Ukoliko je fiziološki mehanizam prilagodbe regionalnog moždanog protoka na povećanu neuronsku aktivnost i moždani metabolizam očuvan moguće je procijeniti moždane funkcije tijekom kortikalne aktivacije. Lokalizacija i intenzitet aktivacije neurona ovisi osim o vrsti podražaja i o drugim čimbenicima npr. o dominantnosti strane, spolu, psihičkom stanju, motivaciji te patološkim zbivanjima. Rezultati istraživanja utjecaja krvnog tlaka, frekvencije srca upućuju da oni značajno ne utječu na cirkulatorni odgovor tijekom aktivacije.<sup>33,35,37,72</sup>

Kortikalna obrada vanjskih podražaja povećava sinaptičku aktivnost neuronskih skupina i akcijske potencijale u stanicama, stvarajući elektromagnetska polja zbog intra- i ekstracelularnog transporta iona. Regionalni porast neuronske aktivnosti i elektromagnetske pojave mogu se mjeriti standardnim tehnikama i metodama visoke vremenske razlučivosti (u milisekundama) poput elektroencefalografije (EEG) i magnetoencefalografije (MEG). Neuronska i sinaptička aktivnost povećavaju lokalnu potrošnju energije i regionalni metabolizam glukoze kao izvor energije.<sup>6</sup>

Regionalni metabolizam glukoze (*engl. regional cerebral metabolic rate for glucose, rCMRGIC*) moguće je mjeriti PET-om, pomoću deoksiglukoze obilježene radioaktivnim flourom (*engl. [<sup>18</sup>F] 2-fluor-2-deoxyglucose*). Rezultati dosadašnjih ispitivanja su pokazali korelaciju rCMRGIC i rCBF s (pre-)sinaptičkom aktivnosti, ali točan mehanizam povezanosti ovih parametara još uvijek nije poznat. Regionalni porast neuronske aktivnosti dovodi do lokalne vazodilatacije i porasta moždanog volumena krvi i moždanog protoka.

Porast rCBF je dva do četiri puta veći od porasta volumena, što rezultira viškom oksigeniranog hemoglobina i redukcijom deoksigeniranog hemoglobina unutar aktiviranih kortikalnih područja.<sup>6</sup> Porast oksigeniranog hemoglobina povećava T2 vrijeme relaksacije na fMRI prikazu, što je temelj funkcionalnog prikaza u BOLD-MRI tehnici (*engl. blood oxygenation level dependent, BOLD*). Promjene regionalnog CBF u bazalnim moždanim arterijama utječu na porast BSK. Pod pretpostavkom da se promjer arterije ostaje konstantan, promjene moždanog volumena linearno utječu na promjene BSK, što je moguće mjeriti metodom fTCD-a. Dosadašnja istraživanja su pokazala da se BSK se povećava tijekom moždane aktivacije u odnosu na razdoblja mirovanja te da evocirani moždani protok odgovara promjenama brzini strujanja krvi u moždanim arterijama.<sup>6</sup>

## 1.5. METODE ZA PRIKAZ MOŽDANOG KRVOTOKA

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća unaprijeđene su brojne metode za slikovni i funkcionalni prikaz moždane hemodinamike i moždanog metabolizma te neuroreceptorskih funkcija, kao što su npr. PET, SPECT, kompjuterizirana tomografija s dinamičkom perfuzijom (*engl. perfusion computed tomography, PCT*), dinamička magnetna rezonancija (*engl. dynamic susceptibility-weighted bolus tracking magnetic resonance imaging, DSC-MRI*), fTCD i ostale tehnike. Sve navedene metode pružaju slične informacije o regionalnom moždanom protoku (*engl. regional cerebral blood flow, rCBF*) ili volumenu (*engl. regional cerebral blood volume, rCBV*). U mnogim metodama se koriste radiofarmaci (difuzibilni ili nedifuzibilni) i ionizirajuće zračenje što zahtijeva složenu tehničku podršku. Neke metode se mogu izvoditi uz krevet bolesnika, a akvizicija i obrada podataka između pojedinih tehnika su različite (Tablica 1).<sup>10</sup> Metode za prikaz moždane perfuzije također se razlikuju prema prostornoj i vremenskoj razlučivosti, mogućnostima kvantitativne procjene promjena u moždanom protoku, što predstavlja prednost ili nedostatak svake od navedenih (Tablica 2).<sup>3</sup>

Jedna od prvih metoda za mjerenje moždanog protoka bila je udisanje plina dušikovog oksidula poznate koncentracije uz istovremeno uzimanje uzorka arterijske krvi i venske krvi. Postupkom integracije mogao se izračunati protok krvi kroz mozak jer je odnos dotoka i klirensa inertnog difuzibilnog plina rezmjieran protoku krvi kroz tkivo.

Daljnja metoda prikazivanja protoka krvi kroz mozak bila je gama encefalografija. Intravenski bi se primijenio radiofarmak, a gama-kamerama bi se bilježila raspodjela radiofarmaka u moždanom krvotoku. Metoda je, iako osjetljiva, vrlo nespecifična a temelji se na očuvanoj krvno-moždanoj barijeri. Pri oštećenju krvno-moždane granice, radiofarmak se nakuplja na mjestu lezije. Danas se gama-encefalografija rijetko koristi zbog visoke osjetljivosti modernih metoda za slikovni i funkcionalni prikaz mozga.<sup>3</sup>

Primjena radioaktivnog ksenona (<sup>133</sup>Xe) je tradicionalno najvažnija metoda za mjerenje moždane hemodinamike jer je određivanje rCBF postalo moguće uvođenjem metode intrakarotidnog davanja <sup>133</sup>Xe. Obzirom na agresivnost intrakarotidnog davanja ksenona vrlo brzo se prešlo na intravensko davanje ksenona ili na primjenu ksenona inhalacijom.

Inhalacijska primjena ksenona daje podatke koji nisu sasvim pouzdani i donekle se razlikuju od podataka dobivenih intrakarotidnom aplikacijom ksenona. Inhalacija ksenona opisuje se kao neinvazivna metoda, što je sigurno točno, ako se uspoređuje s davanjem radioaktivnog ksenona intrakarotidno, no dvojbeno je koliko se uporaba radioaktivnih izotopa može smatrati neinvazivnom. Gama-zrake koje emitira  $^{133}\text{Xe}$  su niske energije, podložne raspršivanju i ograničene prostorne rezolucije.<sup>3</sup>

PET je neinvazivna dijagnostička metoda koja omogućava procjenu kvantitativnih parametara moždane hemodinamike, uključujući rCBF, rCBV, mjerenje regionalne frakcije ekstrakcije kisika (*engl. regional oxygen extractio fraction, rOEF*), metaboličku aktivnost živčanih stanica, procese neurotransmisije itd. Prikazi nastaju uz pomoć radioizotopa koji emitiraju pozitrone. Mjerenje regionalnog moždanog protoka pomoću PET-a vrši se radioizotopima:  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  i  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ . Većina mjerenja se izvode intravenskom aplikacijom radioizotopa  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  ili kontinuiranom inhalacijom radioizotopa  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ .

Inhalacija radioizotopa  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  i  $\text{C}^{15}\text{O}$  tijekom 60 minuta omogućava mjerenje rCBV i ekstrakcijske frakcije kisika. Primjena  $^{18}\text{F}$ -flour-deoksiglukoze (FDG) koristi se za mjerenje regionalne potrošnje glukoze i za procjenu metaboličkog deficita u moždanom tkivu. PET radiofarmaci su proizvod ciklotrona i imaju vrlo kratko poluvrijeme života (npr. poluvrijeme života za  $^{18}\text{F}$  iznosi 1.7 sati; za  $^{15}\text{O}$  iznosi dvije minute; za  $^{13}\text{N}$  oko 10 minuta, a za  $^{11}\text{C}$  poluvrijeme života iznosi oko 20 minuta). Ukupna doza zračenja iznosi oko 0.5-2.0 mSv; po snimanju. Akvizicija podataka traje od 5-9 minuta. Osnovna prednost PET-a je kvantitativna točnost metode te visoka reproducibilnost. Prostorna razlučivost iznosi od 4-6 milimetara, a najkraći vremenski interval između dva ispitivanja iznosi oko 10 minuta.

PET nije dostupan za hitnu intervenciju pa se uglavnom koristi u kroničnim poremećajima; u bolesnika s okluzijom ACI (povišena ekstrakcijska frakcija je ključni pokazatelj u prognozi moždanog udara). Ostale indikacije za primjenu uključuju tumore, epilepsiju, demenciju, poremećaje pokreta, aktivacijska istraživanja te procjenu ostalih perfuzijskih metoda. Ograničavajući čimbenici u širokoj primjeni PET-a su visoki troškovi metode, tehnološka složenost i vremenska ograničenost. Stoga je primjena PET-a još uvijek ograničena na razmjerno malen broj istraživačkih središta u visoko razvijenim državama.<sup>3</sup>

SPECT utvrđuje trodimenzionalnu raspodjelu radioaktivnosti u tijelu korištenjem niza dvodimenzijskih snimaka dobivenih okretanjem kamera oko tijela ispitanika. Tako se kompjuterskom obradom prikupljenih podataka može izbjeći prekrivanje aktivnosti i bitno poboljšati kontrast lezije u odnosu na zdravo tkivo. SPECT se koristi gama-zrakama koje emitiraju jednofotonski radionuklidi.

Retencijski radiofarmaci (npr. <sup>99m</sup>Tehnećij-heksametil-propilen-amin-oksim /<sup>99m</sup>Tc-HMPAO/, <sup>99m</sup>Tehnećij-etilencistein-dietilester /<sup>99m</sup>Tc ECD/ i <sup>123</sup>N-izopropil-jodoamfetamin /<sup>123</sup>I-IMP/ se najčešće primjenjuju za prikaz moždane hemodinamike. Tipične doze za odrasle iznose: 20 miliCurie-a (mCi) za HMPAO ili 6.88 mSv; 30 mCi (12.21 mSv) za ECD te 5 mCi (3.53 mSv) za <sup>123</sup>I-IMP. Tijekom primjene retencijskih radiofarmaka, vrijeme snimanja iznosi oko 10-15 minuta, a kontinuirana akvizicija može skratiti ukupno vrijeme snimanja. Za akviziciju podataka koriste se multi-detektorske gama kamere (s tri ili četiri glave) jer pružaju bolje rezultate u odnosu na jednoglave ili dvoglave gama kamere. Rekonstrukcija dvodimenzijalnih prikaza se najčešće izvodi algoritmom unazadnog projiciranja i drugima algoritmima za korekciju atenuacije fotona. Raspršenje fotona često uzrokuje greške u kvantifikaciji distribucije radioaktivnosti. Stupanj raspršenja može varirati od 10%-60%. Obrada podataka tipično traje oko 5 minuta. Reproducibilnost rezultata iznosi oko 10%. SPECT se može primijeniti uz krevet bolesnika i u djece.

Specifična indikacija za SPECT je epileptični napadaj.<sup>10</sup> S obzirom da se primjenjuju retencijski radiofarmaci, aplikacija je moguća u trenutku napadaja, a snimanje se može naknadno izvesti nakon stabilizacije bolesnika kako bi se odredio žarišni fokus. Tipična prostorna rezolucija SPECT-a iznosi 4-6 milimetara. U sekvencijalnom snimanju (*engl. split-dose protocol*) mogu se koristiti HMPAO, ECD i IMP, uz aplikaciju pola doze radiofarmaka koji se daje u dva navrata, s razmakom od jednog sata.

Osnovne indikacije za SPECT su: akutne i kronične cerebrovaskularne bolesti, lokalizacija epileptičnih žarišta, traumatska ozljeda mozga, psihijatrijski poremećaji dijagnoza demencije, virusni encefalitis, vaskulitis, HIV encefalopatija i potvrđivanje moždane smrti.<sup>3,99,101,102,105</sup>

Kompjuterizirana tomografija s dinamičkom perfuzijom (*CT-dinamička perfuzija; engl. perfusion computed tomography, PCT*) koristi kontrastno sredstvo u mjerenju moždane perfuzije. Snimanje traje od 40-45 sekundi, a intravenski se aplicira 40-50 od 300-370 mg/dl jednog kontrastnog sredstva. Doza zračenja iznosi od 1.6-2 mSv (nasuprot 2.5 mSv za standardni CT). Za snimanje se koristi višeslojni CT uređaj (*engl. multislice computed tomography, MSCT*).

Obrada podataka traje oko 5 minuta a obrađuju se informacije o CBF, CBV i MMT (*engl. mean transit time, MTT*) npr. područja snižene perfuzije imaju prolongiran MTT. PCT ima ograničenu prostornu rezoluciju (20-48 mm debljina sloja). Najkraći vremenski razmak između dva mjerenja iznosi od 3-6 minuta pa se aktivacijska snimanja mogu izvoditi jedno za drugim. PCT može brzo otkriti veličinu hipoperfuzijskog područja tijekom akutne ishemije; koristan je u procjeni žarišnog vazospazma nakon subarahnoidalnog krvarenja.; u traumatskoj ozljedi mozga te za hitne medicinske indikacije.<sup>3</sup>

Posljednjih godina razvijaju se metode vrlo brze magnetne rezonancije (*engl. high-speed MRI; event related MRI, ER-MRI*) kojima se mogu prikazati promjene u moždanom protoku i stupanj oksigenacije krvi. Uporabom vrlo brzih sekvencija snimanja, kompjuterskom se analizom mogu registrirati promjene u intenzitetu signala tijekom promjena u protoku krvi kroz mozak, tzv. funkcionalna magnetna rezonancija (*fMRI*) ili dinamička MRI. Naime, parametri tkivne relaksacije osjetljivi su na promjene paramagnetnog stanja deoksigeniranog hemoglobina (T2) ili na promjene u tkivnoj perfuziji (T1). Aktivirana kortikalna područja s većim udjelom oksigeniranog hemoglobina i neznatno višim T2, pokazuju jači i svjetliji MR signal na fMRI prikazu. Razina oksigenacije krvi je temelj tzv. BOLD (*engl. blood oxygenation level-dependent*) tehnike u fMRI.<sup>3</sup>

Dinamička MRI (*engl. dynamic susceptibility-weighted bolus tracking magnetic resonance imaging, DSC-MRI*) se temelji na mjerenju T2 tijekom prvog prolaza endovaskularnog liganda kroz kapilarnu mrežu. Tehnika je pogodna za izrazito brzo stvaranje prikaza. Trajanje sekvence iznosi oko jedne minute a vrijeme ponavljanja sekvence traje kraće od dvije sekunde. Najčešće se primjenjuje kontrastno sredstvo kelat gadolinija. Ispitanici nisu izloženi ionizirajućem zračenju. Metodom DSC-MRI moguće je mjeriti CBF i MTT.

Prikazi se mogu interpretirati vizualno ili semikvantitativno, pomoću analize regija od interesa (*engl. Region of Interest, ROI*). Reproducibilnost metode iznosi oko 10-15%. Niže vrijednosti perfuzije se mogu točno izmjeriti do 8 ml/min/100 g. Ispod te granice omjer signala u odnosu na šum postaje prenizak za preciznu kvantifikaciju. Prostorna rezolucija iznosi 1,5x1.5x4 mm. Najkraće vremensko razdoblje između dva snimanja iznosi 25 minuta. Indikacije za DCS-MRI su akutna ishemija, kronična cerebrovaskularna bolest i tumori. Kontraindikacije su implantirana metalna ili elektronička sredstva, adipozitet, klaustrofobija ili agitacija.<sup>3</sup>

U kliničkoj praksi se vrlo često primjenjuje angiografija, tj. vizualizacija krvnih žila ubrizgavanjem radiografskog kontrastnog sredstva kroz endovaskularni kateter. Metoda se primjenjuje za prikazivanje ekstrakranijskih i intrakranijskih krvnih žila. Angiografija pruža informacije o anatomskim promjenama krvnih žila i stanju kolateralnog krvotoka. Serijska cerebralna angiografija može upotrijebiti i za mjerenje regionalnog protoka krvi jer je vizualizacija pojedinih arterija i vena na angiogramima dobra.

Uz klasičnu angiografiju upotrebljava se digitalna suptraksijska angiografija (DSA). DSA je kompjuterizirana metoda vizualizacije krvnih žila primjenom kontrastnog sredstva, pri čemu se suptraksijska provodi kompjuterski. Kombinacija kontrasta i denziteta poboljšana suptraksijskom omogućuje prikaz malenih krvnih žila. DSA ima slabiju prostornu rezoluciju od konvencionalne angiografije ali može zamijeniti klasičnu angiografiju jer ima bolju kontrastnu rezoluciju, primjenjuje se manje količina kontrasta, moguće je snimanje u različitim projekcijama kao i povećavanje detalja.

Brojna istraživanja su pokazala mogućnost primjene TCD u ispitivanju moždane hemodinamike. Iako se zbog ograničene prostorne rezolucije razlikuje od ostalih navedenih metoda za prikaz moždanog krvotoka, osnovna prednost metode je neinvazivnost i mogućnost ponavljanja mjerenja, uz krevet bolesnika. Transkranijски dopler ne uključuje izloženost ispitanika izvoru zračenja, niti primjenu kontrastnog sredstva te ne izaziva nikakve neželjene dodatne nuspojave. Stoga je pogodan za mjerenje moždanog krvnog volumena i BSK u moždanim arterijama. Optimalni rezultati mjerenja se postižu u razdoblju od deset do dvadeset minuta a trenutačne promjene BSK moguće je zabilježiti trajnim mjerenjem u stvarnom vremenu.<sup>3</sup> Detaljni prikaz metode TCD opisan je u sljedećem poglavlju.

**Tablica 1.** Sažeti prikaz važnijih metoda za procjenu moždanog krvotoka<sup>3</sup>

METODE ZA PRIKAZ MOŽDANOG KRVOTOKA	PET	SPECT	PCT	MRI-DSC	TCD
Reproducibilnost	5%	10%	10-15%	10-15%	5%
Prikaz mozga	Cijeli mozak	Cijeli mozak	4-5 cm debljina sloja	Cijeli mozak	
Prostorna rezolucija	4-6 mm	4-6 mm	1-2 mm	2 mm	
Vremenski interval između 2 snimanja	10 min	10 min	10 min	25 min	Stvarno vrijeme
Životna dob	Odrasli	Odrasli (i djeca)	Odrasli (i djeca)	Odrasli (i djeca)	Odrasli+djeca
Primjena uz krevet	Ne	Ponekad	Ne	Ne	Da
Kontrastno sredstvo	<sup>15</sup> O <sub>2</sub> , C <sup>15</sup> O <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O	99mTc-HMPAO 99mTc-EDC, 123I-IMP, 133Xe	Jodni kontrast	Gadolinij	
Zračenje	0.5-2 MSv	3.5-12 mSv			
Akvizicija podataka	5-9 min	10-15 min	40 s	1 min	Istovremeno
Obrada podataka	5-10 min	5 min	5 min	5 min	
Parametri za procjenu	CBV, CBF, rOEF, FDG	CBF	CBF, CBV, MTT	CBF, CBV, MTT	BFV
Kvantitativna točnost	Da		Da		
Klinička primjena	Cerebrovaskularni poremećaji	Cerebrovaskularni poremećaji	Cerebrovaskularni poremećaji	Cerebrovaskularni poremećaji	Cerebrovaskularni poremećaji
		Trauma mozga	Trauma mozga		Trauma mozga
	Demencija	Demencija	Vazospazam	Vazospazam	Vazospazam
	Psihijatrijski poremećaji	Psihijatrijski poremećaji			
	Epilepsija	Epilepsija			
	Tumori mozga		Tumori mozga	Tumori mozga	
	Aktivacijska ispitivanja	Aktivacijska ispitivanja			Aktivacijska ispitivanja
Intenzivna skrb	Ne	Ponekad	Da	Da	Da



**Tablica 2.** Osnovne prednosti i nedostaci važnijih metoda za prikaz moždanog krvotoka<sup>3</sup>

	PET	SPECT	XE-CT	PCT	MRI-DSC	TCD
<b>PREDNOSTI</b>	Precizno kvantitativno mjerenje	Dostupnost tehnecija	Precizno kvantitativno mjerenje	Dostupnost uređaja	Moguća kombinacija s DWI*, MRA**, spektroskopijom; najpotpuniji prikaz tijekom istog snimanja	Izvodi se uz krevet ispitanika
	Procjena brojnih parametara primjenom različitih radionuklida	Mogućnost primjene uz krevet ispitanika i u hitnim stanjima	Slojevit prikaz mozga na svim razinama	Mogućnost procjene različitih parametara (CBV, CBF, MTT)	Mogućnost ponavljanja (nema ionizirajućeg zračenja)	Mogućnost ponavljanja (nema ionizirajućeg zračenja)
	Mogućnost ponavljanja mjerenja	Niska cijena	Može se ponavljati u 10-minutnim razmacima uz mogućnost mjerenja CBF tijekom različitih intervencija	Precizno kvantitativno mjerenje	Prikaz cijelog mozga	Neinvazivnost  Jednostavnost  Niska cijena  Visoka vremenska razlučivost
<b>NEDOSTACI</b>	Nemogućnost primjene u hitnim stanjima	Relativno (semikvantitativno) mjerenje	Relativno dugo vrijeme akvizicije podataka; sklonost artefaktima	Ograničen na anatomske prikaz	Nedostatak standardizacije pri interpretaciji rezultata	Slaba prostorna razlučivost
	Visoka cijena (isplativ u dobro utvrđenim dijagnostičkim algoritmima)	Slaba prostorna rezolucija	Inhalacija <sup>133</sup> Xe	Ionizirajuće zračenje; primjena kontrasta	U većini ustanova nedostupan za hitna stanja	Ovisi o ispitaču
			<sup>133</sup> Xe nije službeno odobren od za kliničku primjenu od FDA***		Kontraindikacije: klaustrofobija, pretilost, metalni implantati itd.	

Kratice: DWI\*=Difusion Weighted Imaging MRA=Magnetic Resonance Angiography\*\*, FDA=Food & Drug Administration\*\*\*

## 1.6. OSNOVNI PRINCIPI ULTRAZVUČNOG ISPITIVANJA CIRKULACIJE KRVI

Ultrazvučna dijagnostika krvnih žila temelji se na primjeni fizikalnih načela Doplerovog efekta. Doplerov princip sastoji se u pomaku (promjeni) primljenih frekvencija između dva tijela koja se kreću. Primljena frekvencija se povećava kada se tijela međusobno približavaju a smanjuje se ukoliko se ista udaljavaju. Titrajući piezoelektrični kristal služi kao izvor valova te emitira ultrazvučni val poznate frekvencije koji se odbija od crvenih krvnih zrnaca što određenom brzinom teku kroz krvnu žilu te od također i od stijenki žile. Obzirom da kroz lumen krvne žile mora proteći ista količina krvi u jedinici vremena to je brzina gibanja crvenih krvnih zrnaca veća što je krvna žila užeg promjera. Brzina strujanja krvi izračunava se na temelju promjene frekvencije između emitiranog i reflektiranog ultrazvučnog vala te služi kao pokazatelj hemodinamike u krvnoj žili. Doplerov pomak frekvencije izračunava se prema formuli:

$$\Delta f = 2 f_e v \cos \varphi / c$$

$\Delta f$  =Doplerov pomak frekvencije

$f_e$ =frekvencija emitiranog ultrazvučnog vala

$v$ =brzina strujanja krvi

$\theta$ =kut između sonde i krvne žile

$c$ =brzina ultrazvuka kroz tkivo (1530 m/s)

Brzina strujanja krvi se izvodi iz navedene formule :

$$V = \Delta f c / 2 f_e \cos \theta$$

Vrijednost frekvencije izražava se u hercima a brzina strujanja krvi u metrima u sekundi ili centrimetrima u sekundi. Obzirom da je apsorpcija ultrazvuka proporcionalna s  $f_e$ , niže frekvencije emitiranog ultrazvučnog vala postižu bolju penetraciju. Tako se za pretraživanje duboko smještenih krvnih žila kao što su intrakranijski ogranci koriste sonde frekvencije od 2 MHz. <sup>6,80,121</sup>

Protok krvi moguće je izračunati primjenom Doplerovog efekta pulzirajućeg vala što omogućava točnu ocjenu mjesta insonacije te izračunavanje kuta između sonde i krvne žile.

Doplerov pomak ovisi o emitiranoj frekvenciji te o kosinusu kuta između sonde i krvne žile. Povećanje kuta smanjuje Doplerov pomak, stoga se kut od  $40^\circ$  i  $45^\circ$  smatra optimalnim u dopler ispitivanju. Pogreške izračunavanja Doplerovog pomaka frekvencije su znatne kod kuta od  $60^\circ$  a točna izračunavanja su praktično nemoguća kod kuta od  $70^\circ$  i  $90^\circ$ . Položaj sonde u odnosu prema krvnoj žili treba biti konstantan a cijeli presjek žile treba biti obuhvaćen ultrazvučnom zrakom kako bi dobiveni signal prikazao točno zbivanje u krvnoj žili.

U ultrazvučnoj dijagnostici primijenjuju se dvije vrste ultrazvučnih valova: dopler s kontinuiranim ultrazvučnim valom i sa pulzirajućim ultrazvučnim valom. U dopler ispitivanju s pulzirajućim ultrazvučnim valom primijenjuje se samo jedan kristal koji služi za odašiljanje i primanje odbijenih valova. Mjesto reflektiranog ultrazvučnog vala moguće je izračunati vremenskom razlikom između odaslanog impulsa ultrazvuka te odbijenog signala. Učestalost kojom šaljemo ultrazvučne impulse naziva se frekvencija ponavljanog pulsiranja (*engl. pulsed repetition frequency, PRF*) a izražava se u kilohercima. Ona je obrnuto proporcionalna s dubinom tj. za dublje smještene krvne žile, frekvencija ponavljanog pulsiranja je niža. Pulzirajući ultrazvučni val ne pretražuje cijeli promjer krvne žile nego uske uzorke krvnog lumena (*engl. sample volume*) što omogućava dobivanje preciznih informacija o brzini strujanja krvi. Uzorak ispitivanja može se pomicati duž krvne žile te može imati usku spektralnu širinu za brzine strujanja unutar istog a izražava se u kubičnim milimetrima. Kako bi se eliminiralo primanje reflektiranih valova različitih frekvencija osmišljena su ulazna vrata (*engl. range gate*) koja osiguravaju primanje samo onih signala koji su unutar uzorka ispitivanja. Ulazna vrata mogu biti jednorazinska (*engl. single gate*) za samo jedan uzorak ispitivanja ili višerazinska (*engl. multi gate*), kod kojih se odjeci s raznih dubina pohranjuju odvojeno.<sup>6,80,121</sup>

### 1.6.1. TRANSKRANIJSKA DOPLER SONOGRAFIJA

Transkranijski dopler je uveden 1982. godine u kliničku uporabu i od tada se naširoko primjenjuje kao neinvazivna, brza i točna dijagnostička metoda za procjenu moždane hemodinamike. Prva primjena TCD je bila detekcija i praćenje moždanog vazospazma, što je učinio Rune Aaslid.<sup>22</sup> Glavna prednost TCD-a je visoka vremenska razlučivost. Tehnika omogućava praćenje i razumijevanje promjena moždane cirkulacije u normalnim i patološkim uvjetima a relativne promjene moždane hemodinamike se mogu objektivno mjeriti i trajno pratiti. Ta kvaliteta čini TCD nezamjenjivom metodom u kliničkom praćenju bolesnika i atraktivnom tehnikom u znanstvenim istraživanjima.<sup>4,5,7,21,22,121</sup>

Glavna primjena TCD-a je u detekciji i praćenju bolesnika s akutnom vaskularnom patologijom, npr. u okluzivnoj bolesti intrakranijskih krvnih žila, praćenju i pospješivanju rekanalizacije upotrebom tkivnog aktivatora plazminogena, u procjeni intrakranijskog kolateralnog kapaciteta i redistribucije hemodinamike u ekstra- ili intrakranijskoj okluzivnoj bolesti, hemodinamska procjena tandemskih lezija, potraga za vaskularnim malformacijama, praćenje vazospazma, moždanog edema i utvrđivanje moždane smrti.<sup>1,2,3,7,121</sup>

Novije mogućnosti TCD-a uključuju procjenu moždane vazoreaktivnosti, primjenu “stres testova” i procjenu moždane autoregulacije analizom moždanog mikrocirkulacijskog odgovora na razne podražaje npr. reaktivnost na ugljični dioksid, acetazolamid ili funkcionalne testove s kognitivnom stimulacijom. Novije programske podrške TCD tehnike omogućavaju detekciju cerebralnih mikroembolijskih signala (*engl. High Intensity Transient Signals, HITS*). U hemoragičnom moždanom udaru TCD pruža informacije o intrakranijskoj patologiji npr. prisustvo vaskularnih malformacija ili razvoj vazospazma. Budući da je prijenosan i neinvazivan, pretraga se može više puta ponavljati, što nadalje omogućava praćenje tijekom vazospazma ili porasta intrakranijskog tlaka i razvoj cerebralnog cirkulatornog aresta u dijagnostici moždane smrti.

Sustavi koji imaju ujedineni dupleks prikaz i pulsni dopler omogućavaju prikaz moždanog parenhima uz superpoziciju bojom kodiranog protoka. Na taj je način procjena moždane hemodinamike pouzdanija nego ranije. Ipak TCD zahtijeva spretnost i iskustvo ispitivača i dobru mentalnu orijentaciju o moždanom krvožilju.<sup>1,2,3,7,80,121</sup>

S obzirom da je TCD «slijepa metoda» tj. ne prikazuje morfologiju moždanog krvožilja identifikacija krvnih žila Willisovog kruga se vrši na temelju dubine, smjera i brzine strujanja krvi. Procjenu moždane hemodinamike otežava i činjenica da svega 20% populacije ima urednu organizaciju Willisovog kruga, a u ostalih su prisutne asimetrije, hipoplazije ili aplazije ogranaka krvnih žila ili cijelih krvnih žila.<sup>7,50,80</sup>

Precizno mjerenje regionalnog moždanog protoka, pomoću brzina strujanja krvi u arterijama koje opskrbljuju pojedine vaskularne teritorije zahtijeva poznavanje promjera arterije, veličinu perfuzijskog teritorija, srednju brzinu strujanja krvi i insonacijski kut između ultrazvučnog vala i insonirane krvne žile.

TCD omogućava trenutačnu registraciju BSK unutar insoniranog segmenta arterije. Protok krvi unutar arterije normalno pokazuje parabolni profil protoka, a eritrociti koji su reflektori ultrazvuka se ne kreću istim brzinama te tako nastaje ultrazvučni spektar. Za monitoriranje ili analizu promjena krvnog protoka prihvatljivo je reducirati složenu spektralnu informaciju jer su algoritmi za analizu dinamičkih promjena protoka ili za korelaciju brzina strujanja krvi s ostalim fiziološkim parametrima, npr. CO<sub>2</sub>, krvni tlak, temeljeni na jednodimenzionalnom vremenskom serijskom prikazu.<sup>121</sup>

Identifikacija moždanih arterija i utvrđivanje normalnih brzina strujanja krvi vrši se pomoću utvrđenih kriterija insonacijske tehnike.<sup>22,41,50</sup> Nakon detekcije signala, spektralna analiza omogućava vizualni prikaz i evaluaciju primljenog signala. Spektralna analiza pretvara trodimenzionalne podatke doplera u dvodimenzionalne podatke. Brzina (ili frekvencija) se prikazuje na vertikalnoj ljestvici a vrijeme na horizontalnoj ljestvici dok se intenzitet signala (amplituda) prikazuje promjenom boje.

Linija koja prati maksimalnu brzinu strujanja krvi elektronički se ocrtava na vizualnom prikazu analize spektra i odgovara maksimalnoj brzini srčanog ciklusa. Takvim ocrtavanjem moždanog protoka nastaje spektar iz kojeg se mogu očitati srednja brzina strujanja krvi, sistoličke i dijastoličke brzine te klinički parametri kao što je indeks pulzatilnosti.<sup>50,121</sup>

Frekvencijski spektri mogu se pratiti u realnom vremenu, u razmaku od 1.6 sekundi; 3.2 sekundi ili 9.6 sekundi. Analizator spektra pretvara kratki uzorak u digitalni oblik i provodi brzu Fourierovu transformacijsku analizu podataka (*engl. Fast Fourier Transformation Analysis, FFTA*) te razlaže zvučni signal u 128 mogućih frekvencijskih komponenti, 160 puta u sekundi. Na ordinati se očitavaju frekvencije i prikazuju sa 128 elemenata frekvencije. Frekvencija se mjeri kursorom koji se kreće horizontalno i očitava numeričke vrijednosti. Na horizontalnoj ljestvici se očitava vrijeme. Ukoliko zaustavimo prikaz na ekranu, možemo analizirati širinu i raspored frekvencijskih elementa u svakoj točki analiziranog spektra. Doplerov pomak frekvencija je mješavina različitih komponenti frekvencija koje se odbijaju od eritrocita što putuju različitim brzinama. U TCD ispitivanju, efekt spektralnog širenja je najuočljiviji jer je veličina uzorka relativno veća od dimenzija arterija.<sup>50,121</sup>

Tijekom ispitivanja pretražuje se ne samo presjek određene krvne žile nego i njezini ogranci te druge krvne žile smještene u blizini, što sve pridonosi stvaranju dopler signala. Najpraktičnija procjena brzine strujanja krvi je analiza oblika spektra frekvencija. Primjena srednjih vrijednosti (*engl. mean*) frekvencija kao mjerila vrijednosti prostorne srednje brzine strujanja krvi (SBSK) nije sasvim pouzdana obzirom da ne možemo točno procijeniti uzorak ispitivanja. Ukoliko se ispituje tok krvi u zavijenim arterijskim segmentima, maksimalna promjena frekvencije odgovara dijelu segmenta koji je najbliži i u smjeru ultrazvučne zrake. Stoga je analiza oblika doplerovog spektra sigurnija od mjerenja apsolutne vrijednosti frekvencije jer smanjuje pogrešku mjerenja.<sup>50,121</sup>

Postoje različite metode za redukciju podataka iz doplerovog spektra. Najčešće metode su korištenje maksimalne sistolička brzine ili srednje brzine strujanja krvi (*engl. maximal peak velocity; mean velocity*).

Doplerov signal ovisi o nekoliko vaskularnih varijabli. Promjer arterije na mjestu insonacije, utječe na doplerov spektar tako što omogućava analizu i onih arteriola koje se ne mogu direktno insonirati. Dilatacija distalnih arteriola povećava brzinu strujanja krvi a konstrikcija distalnih arteriola smanjuje brzinu strujanja krvi u proksimalnim arterijskim segmentima. Navedeni mehanizam vrijedi u uvjetima gdje nije razvijena značajna kolateralna mreža između insonirane strane i vaskularnog teritorija s povećanim vaskularnim otporom. Promjena brzina strujanja krvi obzirom na distalnu arterijsku dilataciju/konstrikciju i pulsatilnost protoka (sistoličkog i dijastoličkog) su složeno (ne linearano) međusobno ovisni, najviše zbog elastičnog kapaciteta vaskularnog sustava, npr. u slučaju arterijske vazokonstrukcije, dijastolički pad brzina strujanja krvi je veći nego pad brzina stujanja u sistoli.<sup>8,50,121</sup>

Budući da je TCD slijepa metoda jer detektiramo samo dopler signal krvne struje, korekcija kuta insonacije nije moguća. Unatoč tomu, dobivene frekvencije u velikoj mjeri odražavaju pravu BSK jer su ispitivane žile većinom položene u lateromedijalnom smjeru, pa je kut između sonde i žile malen. Prilikom interpretacije rezultata važno je da je uzorak ispitivanja veći od promjera ispitivane žile tako da je dobivena brzina odraz BSK u insoniranoj žili ali i svih vaskularnih struktura u blizini žile.<sup>7,50,78,84,121</sup>

### 1.6.1.1. Insonacija i identifikacija intrakranijskih arterija

Insonacija intrakranijskih žila se izvodi pomoću sonde koja se drži u ruci i prislanja na kožu glave preko kontaktne paste i to na točno određena mjesta koja se zovu koštani prozori. To su specifična područja lubanje gdje je kost prirodno tanja tako da ne dolazi do pretjerane atenuacije ultrazvučnog vala. Opisana su tri osnovna puta, tri akustična prozora za pristup intrakranijskim arterijama: transtemporalni, transorbitalni i transforamenalni ili okcipitalni prozor.<sup>7,50,78,84,121</sup>

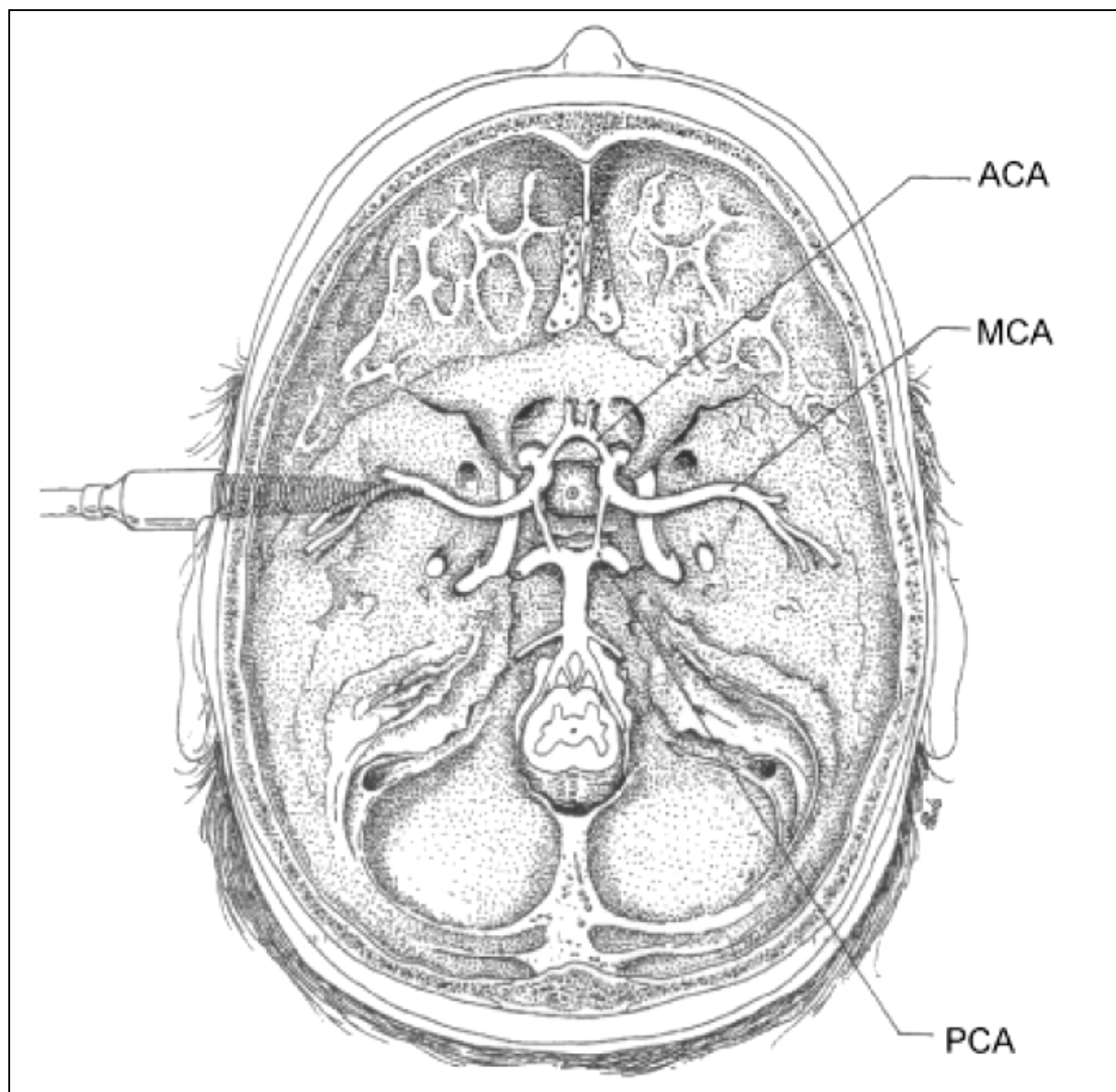
Transkranijски pristup na bazalne moždane arterije kroz transtemporalni prozor nalazi se na temporalnoj kosti iznad zigomatičnog luka. Podijeljen je u tri zone: prednji, srednji i stražnji temporalni prozor. Prednji temporalni prozor smješten je iza frontalnog nastavka zigomatične kosti. Stražnji temporalni prozor nalazi se neposredno ispred uha, a srednji je između njih.

Transtemporalni pristup je glavni pristup jer se kroz njega ispituju ACA, ACM, ACP, karotidni sifon kao i kolateralni putovi ACoA i ACoP (Slika 1). Insonacija u temporalnoj regiji se vrši kroz solidno koštano tkivo. Kod mladih odraslih ispitanika obično je moguće dobiti dobar signal s relativno velikog područja. No, ponekad je kod starijih ljudi (osobito kod žena) teško moguće dobiti signal, zbog zadebljanja kostiju glave, te se procjenjuje da je zbog toga pretragu nemoguće izvesti u oko 10% ispitanika. Prilikom traženja signala potrebno je ispitati sva tri prozora kako bi se analizirao signal najbolje kvalitete.

Kod insonacije kroz transorbitalni prozor, kojim se ispituju karotidni sifon, oftalmička arterija (a moguće je insonirati i ACA) ultrazvučni val prolazi kroz bulbus oka i tanki koštani stražnji zid orbite.

Transforamenalni ili okcipitalni prozor nalazi se između lubanje i atlasa te se postavljanjem sonde u medijalnu liniju insonira intrakranijski dio VA i proksimalni dio BA. Pretraga intrakranijskih žila TCD-om izvodi se tako da kod insonacije kroz temporalni prozor ispitanik leži, a kod pregleda vertebrobazilarnog sustava, kroz okcipitalni prozor, bolesnik sjedi.





**Slika 1.** Prikaz transtemporalnog pristupa za insonaciju moždanih arterija: ACM, ACA i ACP  
Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler Ultrasonography Monitoring of Cerebral Hemodynamics During Performance of Cognitive Tasks: A Review. *Neuropsychology Rev.* 2000; 10: 213-231.<sup>4</sup>

Za točnu identifikaciju arterija postoje tri glavna izvora informacija: dubina ispitivanja i kut sonde, smjer cirkulacije (prema sondi ili od sonde) i SBSK i odgovor signala na kompresiju ipsilateralne ACI.<sup>7,50</sup> ACM teče lateralno i neznatno prema sprijeda kao nastavak intrakranijskog dijela ACI. Ona ima najveći volumni protok od svih grana Willisovog kruga, te donosi oko 80% protoka moždanoj hemisferi. Prednji temporalni prozor dozvoljava insonaciju arterija gotovo pod nulnim kutom, dok se pri insonaciji kroz stražnji prozor može očekivati nešto tuplji kut insonacije. M1 segment ACM, prije njezine bifurkacije (ili trifurkacije), dozvoljava procjenu kuta. Točno određivanje kuta insonacije nije lako postići, no ono nije nužno s obzirom da je važna samo informacija o veličini kuta tj. da li je kut insonacije dovoljno malen da dopusti određivanje BSK.<sup>50</sup> Podešavanje kuta kako bi se dobio povoljan signal, daje ispitivaču osjećaj za kut insonacije. ACM sa svojim ograncima je obično jedina arterija koja se nalazi na dubini od 50-25 mm od temporalnog prozora.

Kriteriji za identifikaciju ACM su slijedeći:

1. Dopler-signal može se pratiti lateralno samo s neznatnim pomakom sonde od krajnjeg dijela ACI do otprilike 30 mm
2. Tok krvi je u smjeru prema sondi. Dopler-signal u proksimalnom segmentu ACM (M1) na dubini od 40-50mm je blag i s relativno višim intenzitetom u području viših frekvencija spektra, dok se širi spektar i niže frekvencije nalaze na dubini 25-40 mm (M2-segment) na području trifurkacije ili bifurkacije
3. Signal odgovara na ipsilateralnu kompresiju ACC nisko na vratu, kada dolazi do smanjenja signala, ovisno o kapacitetu kolaterala.

**Tablica 3.** Prikaz insonacijskih kriterija za identifikaciju arterija Willisovog kruga

Arterija	Pristup	Usmjerenost sonde	Dubina (mm)	Smjer protoka	SBSK (cm/s)	Reakcija na kompresiju homolateralne ACI
ACM	Temporalni	Ravno	30-60	Prema sondi	55±12	Pad SBSK
ACA	Temporalni	Gore i naprijed	60-80	Od sonde	50±11	Pad SBSK ili obrnuti smjer
ACP (P1)	Temporalni	Dolje i natrag	60-70	Prema sondi	39±10	Pad, povećanje ili bez promjene
ACP (P2)	Temporalni	Dolje i natrag	60-70	Od sonde	40±10	Pad ili bez promjene
CS	Temporalni	Ravno	60-80	Oba smjera	41±14	Pad
AV	Okcipitalni		60-90	Od sonde	38±10	
AB	Okcipitalni		80-120	Od sonde	41±10	

Parametri koji se analiziraju nakon što se identificira određena žila su: srednja brzina strujanja krvi, simetričnost protoka, pulsatilnost i izgled doplerovog spektra. Normalne vrijednosti su prikazane u tablici 3, međutim one se razlikuju prema raznim autorima<sup>120</sup>.

Prilikom interpretacije nalaza treba uzeti u obzir da BSK nije konstantna već je podložna promjenama pod utjecajem različitih čimbenika: moždani protok i BSK smanjuju se s dobi, hipertenzija povećava SBSK i pulsatilnost; hiperventilacija smanjuje SBSK i povećava pulsatilnost; hiperkapnija povećava SBSK i smanjuje pulsatilnost; BSK je obrnuto proporcionalna s viskoznosti krvi. Izgled hemodinamskog spektra ovisi i o stanju žila proksimalno i distalno od ispitivanog uzorka (Slika 2.).

Signal može biti promijenjen zbog čestih varijacija Willisovog kruga. Pulsatilnost je odraz CVR i daje oblik hemodinamskom spektru. Većina aparata taj indeks izračunava automatski. U intrakranijskim arterijama prisutan je indeks pulsatilnosti (0.6-1.1). Kod visoke pulsatilnosti hemodinamski spektar je zašiljen a sistoličke brzine su znatno veće od dijastoličkih. Kod niskog CVR pulsatilnost je snižena i registrira se prigušeni spektar s BSK u dijastoli koja iznosi više od 50-60% maksimalne sistoličke BSK.<sup>7,41,50,80,121</sup>

## 1.6.2. FUNKCIONALNO TESTIRANJE MOŽDANE CIRKULACIJE

S obzirom na odličnu vremensku rezoluciju, TCD je idealna neinvazivna tehnika za funkcionalne testove s brzim promjenama moždane perfuzije. Provođenje funkcionalnog testiranja moždane cirkulacije pomoću testova autoregulacije, vazoreaktivnosti i testova kortikalne aktivacije ima važnu ulogu u procjeni stanja moždane hemodinamike i regulacijskog kapaciteta moždanih arterija. Cerebralna arterijska autoregulacija je praćena promjenama rezistencije na razini malih moždanih arterija, dok bazalne moždane arterije ostaju iste širine dijametra za vrijeme umjerenih promjena krvnog tlaka.<sup>1,2,4,5,7</sup>

Testiranje moždane autoregulacije provodi se mjerenjem BSK u bazalnim moždanim arterijama kao odgovor na stalne promjene arterijskog tlaka (statička autoregulacija) ili mjerenjem vremena potrebnog da BSK ponovno postignu stanje ravnoteže nakon brzih promjena arterijskog tlaka (dinamička autoregulacija); mjerenjem BSK nakon naglih promjena arterijskog tlaka, što se postiže primjenom farmakoloških sredstva (adrenalin), naglom promjenom položaja ispitanika (*engl. tilt table testing*) ili se mogu pratiti spontane promjene tlaka pod određenim uvjetima, npr. duboko disanje.<sup>70,72,81,82,87,88,130</sup>

Moždana vazoreaktivnost je fiziološki zaštitni mehanizam koji čuva mozak od oštećenja tako da održava stalni moždani krvotok. Procjenjuje se mjerenjem promjena srednjih brzina strujanja krvi za vrijeme testa stimulacije moždanih žila. Najpoznatiji testovi su: test stimulacije CO<sub>2</sub> ili acetazolamidom u kombinaciji s TCD-om.<sup>9,19,34</sup> i inducirana hiperkapnija koja snažno stimulira vazodilataciju moždanih arteriola, snizuje periferni krvni tlak i povećava BSK.<sup>70,121</sup>

Evocirani moždani protok ispituje se primjenom različitih kortikalnih podržaja koji uključuju: vidne, motoričke, senzoričke i kognitivne podražaje te jednostavne ili složene aktivacijske modele. Kognitivni podražaji kao što su npr. čitanje, zamišljanje govora i vizualizacija omogućavaju selektivnu aktivaciju kognitivnih centara smještenih u korteksu lijeve, odnosno, desne hemisfere, ovisno o preferenciji ruke, tj. o dominantnoj hemisferi. Dosadašnja istraživanja su potvrdila povezanost kortikalne aktivnosti i povećanog protoka u moždanim arterijama te da se BSK povećava tijekom moždane aktivacije u odnosu na razdoblja mirovanja.<sup>39,4,42,56,57</sup>

### 1.6.2.1. Funkcionalni TCD u testiranju kortikalne aktivnosti

Testiranje kortikalne aktivnosti počiva na povezanosti moždane aktivnosti, metabolizma i moždanog protoka. Pod pretpostavkom da je promjer krvnih žila konstantan, promjene BSK u bazalnim arterijama mozga odražavaju promjene u rCBF. Posljedično i promjene promjera u krvnim žilama malog otpora uzrokovane promjenom metabolizma dovode do promjena BSK bazalnih krvnih žila. Ukoliko je fiziološki mehanizam prilagodbe regionalnog moždanog protoka na povećanu neuronsku aktivnost i moždani metabolizam očuvan, moguće je procijeniti moždane funkcije tijekom kortikalne aktivacije. Funkcionalni TCD omogućava neinvazivno mjerenje promjena u moždanom protoku bez primjene kontrastnog sredstva ili ionizirajućeg zračenja.<sup>6,33</sup> Dosadašnja istraživanja su potvrdila da se različite metode za funkcionalni prikaz mozga mogu komplementarno koristiti u procjeni moždane aktivacije. Usporedbom fTCD-a, Wada testa i fMRI-a, dokazana je korelacija rezultata u procjeni moždane aktivacije tijekom različitih aktivacijskih modela za procjenu moždanih funkcija (Tablica 4).<sup>6,24,25,26,31,32</sup>

**Tablica 4.** Prikaz važnijih istraživanja u kojima je potvrđena korelacija rezultata fTCD-a i ostalih metoda pri ispitivanju moždanih funkcija<sup>6</sup>

AUTORI	CILJ	ISPITANICI	ARTERIJA	AKTIVACIJA	REZULTATI
Knecht, Deppe, Ebner i sur. (1998)	Procjena fTCD u usporedbi s Wada testom za funkcije govora	19 bolesnika s epilepsijom (17-45 g.)	ACM	Govorna	Identični rezultati
Knecht, Deppe, Ringelstein i sur. (1998)	Pouzdanost fTCD u određivanju govorne lateralizacije	10 dobrovoljaca (19-32 g.)	ACM	Govorna	Postignuta reproducibilnost u testiranju indeksa lateralizacije (r=0.95)
Schmidt i sur. (1999)	Procjena fTCD i fMRI u određivanju vidno-prostornih funkcija	14 dešnjaka (23-33 g.)	ACM	Vidno-prostorna diskriminacija	Korelacija fTCD i fMRI rezultata
Deppe i sur. (2000)	Procjena fTCD i fMRI u određivanju lateralizacije za funkcije govora	13 dobrovoljaca (21-44 g.)	ACM	Govorna	Korelacija fTCD i fMRI za indeks lateralizacije (r=0.95)

Većina istraživanja metodom fTCD-a provedena je u irigacijskom području ACM i ACP, primjenom senzoričkih, motoričkih, slušnih, govornih, složenih vidno-prostornih i vidnih podražaja (Tablica 5)<sup>4,5,6</sup>. Procjena moždanog protoka u području ACA rjeđe se primjenjuje, uglavnom tijekom ispitivanja viših kognitivnih funkcija poput rješavanja aritmetičkih zadataka ili ispitivanja izvršnih funkcija.<sup>4,5,6,39</sup>

Metode ispitivanja fTCD-om uključuju: ispitivanje promjena BSK unutar istovrsnog arterijskog para za procjenu funkcionalne lateralizacije (npr. usporedba između lijeve i desne ACM); ispitivanje i usporedba hemodinamskih promjena između pojedinih parova moždanih arterija za lokalizaciju moždanih funkcija prema perfuzijskom teritoriju arterija; te napokon analiza vremenske dinamike promjena u brzinama moždanog protoka.<sup>4,5</sup>

Trajno obostrano praćenje i mjerenje BSK te razvoj programa za analizu podataka doplerovog spektra omogućili su pouzdanu primjenu fTCD u određivanju lateralizacije za govorne i vidno-prostorne funkcije.<sup>4,5</sup> Unatoč malom broju ispitanika u ranim fTCD istraživanjima, zamijećene su statistički značajne razlike pri izvođenju specifičnih kognitivnih zadataka. Metodološke preporuke za buduća fTCD istraživanja odnose se na uključivanje većih ali homogenih grupa ispitanika s obzirom na dob i dominantnu pripadnost.<sup>4,5</sup>

Često se oklijeva u primjeni fTCD-a za ispitivanje regionalnog moždanog protoka jer je odnos između moždanog volumnog protoka i BSK u bazalnim moždanim arterijama još nedovoljno definiran. Budući da promjer ACM znatno varira, BSK u glavnom stablu ACM pokazuje široki raspon normalnih vrijednosti. Međutim intraindividualna mjerenja u normalnim uvjetima i u hiperkapniji pokazuju da se takva ograničenja mogu prevladati te da relativne promjene u BSK odražavaju relativne promjene u regionalnom moždanom krvotoku.<sup>4,5,6</sup>

Dosadašnja ispitivanja su pokazala da životna dob utječe na promjene u brzini moždanog protoka te da se starenjem smanjuje brzina strujanja krvi, što se objašnjava slabljenjem fiziološkog mehanizma prilagodbe na promjene u rCBF. Reaktivne promjene u moždanom protoku tijekom aktivacije često ostaju prikrivene jer u ispitivanjima sudjeluje premali broj ispitanika, širokog raspona životne dobi.<sup>4,5,67</sup> U gotovo 50% fTCD istraživanja, grupe ispitanika nisu bile homogene s obzirom na dob, a u preostala su uključivani većinom mlađi ispitanici. U starijih ispitanika, maksimalna BSK u ACM se postiže kasnije kao i povratak na vrijednosti zabilježene u mirovanju, u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Sporiji porast moždanog protoka tijekom aktivacije, objašnjava se smanjenom motivacijom i mirnijim stavom starijih ispitanika, što pak rezultira manjom aktivacijom desne moždane hemisfere koja je uključena u obradu stresnih ili negativnih emocija.<sup>4,5,67</sup>

Dosadašnja fTCD ispitivanja tijekom aktivacije nisu pokazala razliku s obzirom na spol. Samo je Rihs<sup>60</sup> utvrdio značajnu desnostranu aktivaciju u žena tijekom izvođenja vidno-prostornih zadataka (prepoznavanje lica ili oblika).

Novija fTCD ispitivanja su uglavnom usmjerena na ispitivanje dešnjaka. Dominantnost je važan čimbenik koji može prikriti rezultate ispitivanja, pa je homogenost grupe ispitanika značajna u metodologiji ispitivanja. Ukoliko se istraživanje za procjenu dominantnosti provodi na heterogenoj grupi ispitanika, potrebno je osigurati dovoljno velik uzorak, kako bi se odredile i neznatne razlike u brzini moždanog protoka. Prilikom određivanja stupnja dominantnosti prednost imaju standardni testovi pred metodama dihotomizacije.<sup>4,5</sup> Dominantnost se najčešće utvrđuje primjenom standardnog upitnika Edinburgh Handedness Inventory<sup>49</sup> ili neuropsihološkom procjenom. Ukoliko je aktivacijski model pravilno odabran (prema dominantnosti i mogućnosti alternativne hemisferne aktivacije) moguće je ispitati moždanu organizaciju u dešnjaka, ljevaka i amideksteru. Većina dešnjaka ima dominantnu lijevu moždanu hemisferu za govor, dok u ljevaka funkcionalna usmjerenost hemisfera nije tako jasno izražena. Ljevacu pokazuju manji stupanj hemisferne lateralizacije.<sup>28,29</sup> Ispitivanja promjena BSK tijekom izvođenja verbalnih i vidno-prostornih zadataka su pokazala značajne razlike u dešnjaka u odnosu na ljevake.<sup>51,52,53</sup> Ljevacu su pokazali obrnuti obrazac lateralizacije za jezične zadatke ili smanjenu lateralizaciju za zadatke vezane uz govor.<sup>28,29,51,52,53</sup> Određivanje dominantnosti je osjetljiva metoda za procjenu moždane hemodinamske lateralizacije tijekom specifične kognitivne aktivacije. Pretpostavlja se da su fTCD standardni aktivacijski modeli osjetljivi jer odražavaju alternativnu hemisfernu specijalizaciju i mogu pružiti važne informacije o moždanoj organizaciji.<sup>4,5</sup>

Droste<sup>77</sup> je utvrdio značajnu interhemisfernu razliku s većom aktivacijom lijeve moždane hemisfere tijekom pronalaženja i izgovaranja riječi u dešnjaka, dok Harders<sup>74</sup> nije pronašao značajnu razliku tijekom izvođenja istog zadatka. Rezultati istraživanja se vjerojatno razlikuju zbog različitih kriterija za uključivanje/isključivanje ispitanika, jer je u Hardersovo istraživanje bila uključena heterogeno-dominantna grupa ispitanika. Unatoč tomu, Harders je utvrdio da dominantnost nema značajni utjecaj na hemisfernu lateralizaciju zbog bilateralne aktivnosti motornog korteksa, učinka habituacije, razinu motivacije i uzbuđenja te sudjelovanje obje moždane hemisfere u izvršavanju kognitivnih zahtjeva.

Kriteriji za neuključivanje u fTCD istraživanje su uglavnom neurološki, kardiovaskularni poremećaji te patološka stanja u kojima je poremećena moždana hemodinamika. Kriteriji za uključivanje ispitanika su: suzdržavanje od kofeinskih napitaka, sredstava koja sadržavaju nikotin te lijekova u razdoblju od 6-12 sati prije početka ispitivanja; normalan ili korigiran vid (za vidnu stimulaciju) te poznavanje i uporaba materinjeg jezika (za govornu stimulaciju). Ispitivanja se većinom vrše u zatamljenim prostorijama bez dodatnih slušnih ili vidnih podražaja a poželjno je da ispitanici budu opušteni. Poznato je da anksioznost utječe na brzinu moždanog protoka pa je ispitanike potrebno upoznati s načinom ispitivanja kako bi se otklonio utjecaj čimbenika okoliša. Istraživanje se provodi prema usklađenim, opće prihvaćenim kriterijima za uključivanje/isključivanje ispitanika te prema standardnim laboratorijskim uvjetima, što osigurava jednostavnu i pouzdanu usporedbu različitih ispitivanja.<sup>4,5,6</sup>

Uključivanje većeg broja ispitanika važno je zbog statističke analize rezultata istraživanja. Iako je većina dosadašnjih studija uključivala relativno mali broj ispitanika (N=30), veći uzorak ispitanika utječe na točnost i pouzdanost rezultata. Unatoč malom broju ispitanika, istraživanja su pokazala značajne razlike u podgrupama ili prema aktivacijskom modelu što ukazuje na osjetljivost TCD metode u procjeni individualne moždane organizacije.<sup>4,5,6</sup>



U aktivacijskim fTCD istraživanjima često se primjenjuje vizualni prikaz govornih ili vidno-prostornih zadataka (na zaslonu računala, papirnatim karticama) jer takav prikaz značajno ne utječe na promjene BSK. Jednostavni motorički zadaci mogu izazvati porast BSK u ACM kontralateralne hemisfere dok vidno-perceptivni ili taktilni podražaji (npr. fokusiranje točke na bijelom papiru ili vibracijski podražaj na ruci) ne izazivaju uvijek očekivane promjene brzine strujanja krvi.<sup>4,5</sup> Različiti aktivacijski modeli se koriste iz praktičnih razloga ali i zbog tehničkih prepreka s kojima se susreću ispitivači.

Poznato je da ultrazvučni signal mogu ometati drugi izvori zvuka. Signal je naročito osjetljiv na vokalizaciju a mogući artefakti mogu nastati zbog interferencije frekvencije glasa s doplerovim spektrom ili zbog promjena u intratorakalnom tlaku. Neki ispitivači koriste neverbalni način odgovora na određeni zadatak, npr. unutarnji govor ili pisanje kako bi izbjegli navedene artefakte, što ipak otežava kvantitativnu i kvalitativnu procjenu odgovora ispitanika. Istraživanja su pokazala da različiti načini odgovora ispitanika na određeni zadatak (gledanje, govor i pisanje) izazivaju najveće promjene BSK u ACM u odnosu na vrijednosti zabilježene u mirovanju, te u usporedbi s ACA i ACP.<sup>4,5,6</sup> Većina fTCD istraživanja usmjerena je na ispitivanje protoka u ACM, jer se arterija lako monitorira. Ispitivanja su pokazala značajan porast brzine protoka u ACM tijekom izvođenja različitih kognitivnih zadataka i asimetriju moždanog protoka.<sup>56,57,59,68,73,86</sup>

Mjerenje brzine strujanja krvi u ACP pokazuje da se evocirani moždani protok postiže ne samo tijekom jednostavnog svjetlosnog podražaja nego i pri vidno-prostornim pa čak i jezičnim zadacima, iako je za njih zabilježen veći porast protoka u ACM i ACA.<sup>61,66,67</sup> Veća promjena BSK zabilježena je u ACM nego u ACA i ACP, kada je odgovor u jezičnom zadatku bio izražen u pismenom obliku. Kelly<sup>39</sup> je utvrdio značajani bilateralni porast BSK u ACA tijekom izvođenja aritmetičkog zadatka. Za razliku od ACP, mjerenje brzine strujanja krvi u ACM ne daje jasan odgovor evociranog moždanog protoka jer je perfuzijski teritorij ACM veći, pa je moguće da dolazi do istovremene aktivacije više različitih kortikalnih područja.

Intraindividualna fTCD ispitivanja tijekom selektivne stimulacije kognitivnim podražajem, pokazuju bilateralni porast BSK u ACM. Pretpostavlja se da je mehanizam prilagodbe moždanog protoka u dokazivanju hemisferne lateralizacije protoka (ovisno o vrsti zadatka) u podlozi identičan jer je i oblik krivulje kretanja BSK u ACM tj. kognitivni odgovor sličan.<sup>4,5,6</sup> Istraživanja funkcionalnim testovima pokazala su relativno male promjene brzine strujanja krvi s obzirom na vrstu podražaja. Relativni porast brzine strujanja krvi u ACM iznosi oko 5-10%, a u ACP od 20-30%. Kognitivni zadaci se zadaju s obzirom na očekivanu stimulaciju kognitivnih centara moždanih hemisfera. Porast vrijednosti BSK u ACM tijekom kognitivne stimulacije odgovara selektivnom porastu u rCBF-u.<sup>6</sup>

Tipični kognitivni odgovor moždane cirkulacije tijekom selektivne stimulacije pokazuje nagli početni porast protoka do najviših registriranih vrijednosti (nakon prosječno 5 sekundi) a zatim se podjednako bilježi nagli pad do najnižih izmjerenih vrijednosti (u prosjeku nakon 25-75 sekundi), nakon čega se do završetka testiranja uočava postupni polagani porast protoka, uz oscilaciju izmjerenih vrijednosti BSK koje su povišene u odnosu na bazalne. Pretpostavlja se da je nagli porast protoka rezultat Valsalvinog pokusa koji ispitanici refleksno izvode na početku testiranja. Pad BSK koji uslijedi ukazuje na trenutačno iscrpljenje vazomotorne rezerve tj. homeostatskog mehanizma. U zdravih ispitanika gotovo odmah nastupa fiziološka adaptacija moždanog krvožilja na povećanje metaboličkih zahtjeva te se protoku u ACM ustalila na vrijednostima koje su za vrijeme kognitivne stimulacije kontinuirano veće od bazalnih.<sup>6</sup>

Mjerenja BSK u ACM su pokazala povećanje brzine na početku i kraju razdoblja aktivacije, dok se brzina u ACP ustalila u sredini razdoblja aktivacije, u odnosu na vrijednosti koje su zabilježene tijekom razdoblja mirovanja. Stariji ispitanici su kasnije postigli relativni porast BSK od mlađih ispitanika a brzine strujanja krvi su se sporije vratile na vrijednosti mirovanja.<sup>116</sup> Pretpostavlja se da razlika u vraćanju brzine strujanja krvi na bazične vrijednosti može nastati i zbog izbora različitih aktivacijskih modela. Postaktivacijska moždana hemodinamska aktivnost je značajna zbog utvrđivanja dužine trajanja razdoblja mirovanja između pojedinih zadataka jer ono treba biti dovoljno dugo da se brzina strujanja krvi vrati na bazične vrijednosti, prije nego se započne s izvođenjem novog zadatka.<sup>4,5,6</sup>

Za određivanje bazičnih vrijednosti moždanog protoka najčešće se primjenjuje naizmjenično snimanje razdoblja mirovanja i aktivacije, pri čemu kognitivni zadatak uslijedi nakon razdoblja mirovanja. Bazične vrijednosti BSK moguće je utvrditi mjerenjem u razdoblju mirovanja ili mjerenjem prosječne vrijednosti BSK u svim razdobljima mirovanja za određivanje promjene u odnosu na aktivaciju. Prednost ovog načina je povećana pouzdanost mjerenja (razdoblje mjerenja je znatno duže) a utjecaj okolnih čimbenika (krvnog tlaka, srčane frekvencije) na vremensku komponentu je smanjen.<sup>18</sup> Nadalje, varijacije u fiziološkom i psihološkom statusu ispitanika između dva mjerenja su neznatne jer se faza aktivacije izvodi neposredno nakon razdoblja mirovanja, u vrlo bliskom vremenskom razmaku. Slučajni pomak ultrazvučne sonde koji može dovesti do nepotpunih ili netočnih podataka neposredno prije aktivacije može se ispraviti u fazi mirovanja. Iako ovakav način mjerenja omogućava visoku vremensku preciznost u procjeni razdoblja mirovanja i aktivacije, zbog produžene aktivacije izazvane zadatkom ponekad je teško odrediti točan početak razdoblja mirovanja.

Aktivacijska fTCD istraživanja su potvrdila značajnu lijevostranu aktivaciju za jezične funkcije u dešnjaka. Pretpostavlja se da su rečenične sintagme i fonemi funkcionalno smješteni u lijevoj hemisferi dok nastanak govora uključuje aktivaciju bilateralnih područja u mozgu. Dosadašnja istraživanja pokazala su različite rezultate za funkcionalnu specijalizaciju desne hemisfere koja je, pretpostavlja se, zadužena za neverbalne i vidno-prostorne zadatke.<sup>51,53,54,55</sup>

U istraživanju koje je proveo Hartje,<sup>59</sup> vidno-prostorni zadaci s mentalnom rotacijom kompleksnih oblika, nisu pokazali porast brzine protoka krvi u desnoj ACM u dešnjaka. Mogući nedostaci ovog ispitivanja su pogreške u metodologiji. Ispitanici su trebali artikulirati odgovor, te se ne može isključiti mogućnost da je aktivacija govornih centara prikrila desnostranu aktivaciju. Nadalje, spontane kretnje ruke tijekom izvođenja kognitivnog zadatka u nekih ispitanika ili povećan moždani protok u lijevoj ACM mogu doprinijeti nastanku artefakta i izostanku asimetrije moždanog protoka tijekom vidno-prostornog zadatka.<sup>52</sup> Rezultati istraživanja slušne stimulacije nisu pokazali značajni porast protoka u ACM tijekom pasivnog slušanja glazbe. Relativno mali bilateralni porast BSK u obje ACM zabilježen je u dešnjaka tijekom stimulacije bukom te porast BSK u lijevoj ACM tijekom slušanja govora, a slušanje poznate melodije izazvalo je porast BSK u desnoj ACM u dešnjaka.<sup>65,71,79,129</sup>

U testiranju kortikalne aktivacije u irigacijskom području ACM, još uvijek nisu utvrđeni standardni aktivacijski obrasci. Nasuprot tomu, svjetlosni podražaj prihvaćen je kao standardni podražaj s određenim referentim vrijednostima za evocirani moždani protok u ACP.

Prvi je vidnu stimulaciju opisao Aaslid tijekom jednostavnog svjetlosnog podražaja, pokazavši da je porast protoka u ACP značajno veći od ACM.<sup>21</sup> Veći porast u ACP je zabilježen tijekom složene svjetlosne stimulacije u odnosu na bijelu svjetlost, a stimulacija bojama i zadatak vizualnog zamišljanja izazvali su porast BSK u desnoj ACP u dešnjaka.<sup>36,66,89</sup> U istraživanju koje je provela naša grupa, TCD-om su mjerene SBSK u obje ACP tijekom svjetlosne stimulacije u grupi 51 ispitanika-dešnjaka.<sup>125</sup> Vidna stimulacija se sastojala od konstantne bijele svjetlosti i treptajuće bijele svjetlosti, a brzine strujanja krvi su mjerene tijekom stimulacije i kada su ispitanici imali zatvorene i otvorene oči. Uočene su značajne razlike u BSK u obje ACP pri svjetlosnoj stimulaciji u odnosu na otvorene i zatvorene oči. Statistički značajna razlika je zabilježena u lijevoj ACP između mjerenja pri otvorenim i zatvorenim očima te između konstantne i treptajuće svjetlosti. U desnoj ACP su također zabilježene statistički značajne razlike u navedenim uvjetima, ali nije zabilježena značajna razlika između stimulacije konstantnom bijelom svjetlosti i pri otvorenim očima. Rezultati istraživanja su pokazali da jednostavna vidna stimulacija može utjecati na BSK u ACP, što je zabilježeno TCD-om.

Trkanjec i Demarin<sup>126</sup> su ispitivali moždanu asimetriju tijekom svjetlosne stimulacije različitim bojama. Ustanovljena je značajna razlika u BSK između obje ACP tj. zabilježene brzine u desnoj ACP su bile više u odnosu na lijevu ACP, za svaku ispitivanu boju. Rezultati upućuju da se metabolizam vidnog korteksa u desnoj moždanoj hemisferi pojačava gledanjem boja te da vidni korteks desnog okcipitalnog režnja ima važniju ulogu od lijevog u percepciji boja.

Početna fTCD ispitivanja su se izvodila primjenom jedne ultrazvučne sonde poglavito zbog tehničkih nedostataka u sinhroniziranju piezoelektričnih kristala dvije nasuprotno postavljene sonde. Istraživači su bili prisiljeni mjeriti promjene moždanog protoka i interhemisferne razlike pomoću jedne ultrazvučne sonde; najprije na jednoj strani a zatim ponoviti cjelokupni postupak na kontralateralnoj strani.

Međutim, primjenom fTCD tehnike istovremenog (simultanog) bilateralnog snimanja nestala je potreba za dugotrajnim snimanjem a učinak habituacije i gubitak motivacije ispitanika je smanjen.<sup>4,5,6</sup> Kontinuirano obostrano monitoriranje moždanog protoka omogućava bržu i izravnu usporedbu aktivacijskog odgovora obje hemisfere, a utjecaj okolnih čimbenika je znatno smanjen.

Aktivacijski modeli u fTCD istraživanjima su raznoliki i uključuju različite podražaje (od jednostavnih perceptivnih zadataka do kompjuterskih igara). Neki istraživači koriste određeni oblik i vrstu zadatka ili podražaja kako bi aktivirali samo pojedina moždana područja i smanjili mogućnost aktivacije ostalih kortikalnih regija. Istraživači se često oslanjaju na rezultate istraživanja komplemetarnih metoda za prikaz moždane cirkulacije i metabolizma npr. PET, fMRI ili SPECT ili pak stvaraju nove aktivacijske modele koji su osmišljeni za postizanje aktivacije specifičnog moždanog područja bez istovremene aktivacije ostalih regija.<sup>4,5,6</sup>

**Tablica 5.** Sažeti prikaz aktivacijskih modela u ispitivanju interhemisfernih hemodinamskih razlika u fTCD istraživanjima

Autori	Arterija	Ispitanici	Kognitivni zadatak	Vrsta prikaza	Porast BSK	Porast BSK/interhemisferna razlika
Droste i sur. (1989)	ACM	28; D**; (20-64 g.)	(1) Čitanje naglas (2) Čitanje (3) Pronalaženje riječi (4) Izgovaranje riječi	Vidni Vidni Vidni	Bilateralni Bilateralni Bilateralni	L>D snz* L>D snz* L>D (p<0.01) L>D snz*
Harders i sur. (1989)	ACM	70; 46 D**, 24 L***; (16-63 g.)	(1) Čitanje naglas (2) Prostorno zamišljanje (3) Prepoznavanje lica	Vidni Vidni Vidni	Bilateralni Bilateralni Bilateralni	D>L sz* D>L sz*
Kelley i sur. (1992)	ACA ACM ACP	21; 15 D**, 5 ambidekstri 1 L*** (17-48 g.)	(1) Video igra  (2) Aritmetika	Vidni  Vidni	Bilateralni ACM (p<0.001)  Bilateralni ACA (p<0.001)	Desna ACM>lijeva ACM, (p<0.010)  D=L
Njemanze i sur. (1992)	ACP	8 D**; (18-27 g.)	Svjetlosni podražaj (1) Tama (2) Svjetlo (3) Obojana svjetlost	Vidni Vidni Vidni		D>L (p<0.05) D>L (p=0.10) D>L (p<0.0005)
Rihs i sur. (1995)	ACM	14 D**; (24-41 g.)	(1) Traženje sinonima (2) Sintagma rečenice (3) Prepoznavanje lica (4) Čitanje naglas	Vidni Vidni Vidni Vidni	Bilateralni Bilateralni Bilateralni Bilateralni	L>D L>D D>L L>D
Vingerhoets i Stroobant (1999)	ACM	90 D**; (18-62 g.)	(1) Čitanje naglas (2) Sintagma rečenice (3) Kompjutorska igra (4) 3D slagalica	Vidni Vidni Vidni Vidni	Bilateralni Bilateralni Bilateralni Bilateralni	L>D (p<0.001) L>D (p<0.001) D>L (p<0.001) L>D (p<0.001)

Kratice: snz\* -statistički nije značajno; sz\* -statistički značajno; D\*\* -dešnjaci; L\*\*\* -ljevac

## 1.7. Jednofotonska emisijska računalna tomografija mozga

Scintigrafija mozga je neinvazivna slikovna radionuklidna dijagnostička metoda kojom se pomoću intravenske injekcije radiofarmaka (RF) dobivaju podaci o moždanoj perfuziji u fiziološkim i patološkim stanjima. U scintigrafiji mozga primjenjuju se RF koji ne prolaze krvno moždanu barijeru tzv. nedifuzibilni RF (prikazuju cirkulaciju u moždanim krvnim žilama) i difuzibilni RF koji prolaze krvno-moždanu barijeru (pokazuju akumulaciju u neuronima). Snimanje se vrši gama-kamerom nakon čega slijedi računalna obrada podataka i rekonstrukcija raspodjele aktivnosti u različitim presjecima i projekcijama.<sup>23,98,122</sup>

Scintigrafija mozga je bila jedina slikovna dijagnostička metoda za prikaz bolesti mozga 60-ih godina prošlog stoljeća uz visoku osjetljivost (oko 90%) ali ne i specifičnost. Razvojem drugih slikovnih metoda za prikaz mozga (CT, MR), scintigrafija je pomalo izgubila značenje, ali napredak u konstrukciji gama-kamera omogućio je slojevitú analizu mozga u sve tri ravnine s razlučivanjem sistema oko 1 cm (jednofotonska emisijska računalna tomografija ili SPECT). U SPECT-u se koristi gama-kamera kao i u običnoj planarnoj scinigrafiji. Međutim kamera nije stacionarna već rotira oko tijela ispitanika. Scintigrami koji nastaju pri tome nisu konačne slike, već samo ulazni podaci iz kojih računalo rekonstruira slike presjeka tijela. Obično se radi o slojevima u ravnini koja je okomita na dugu os tijela (frontalna), oko koje rotira detektor. Scintigram dobiven iz jedne projekcije je skup paralelnih traka, tzv. profila aktivnosti. Pojedini profili pokazuju kako se u jednoj dimenziji mijenja prosječna gustoća radioobilježivača u stupcima tijela koji se nalaze okomito ispod trake. Izdvajanjem određene dubine stupaca nastaje slika presjeka tijela tj. treća dimenzija raspodjele radioobilježivača, što je moguće jer se koriste profili dobiveni iz raznih kutova, tj. položaja detektora, koji rotira oko duge osi tijela.<sup>94,95,107,122</sup>

Rekonstrukcijskim algoritmom «unazadnog projiciranja» (*engl. backprojection*) svakoj točki određenog profila se pridodaje dubinska jednolika raspodjela aktivnosti, proporcionalne gustoće. Te se jednolike raspodjele potom superponiraju pri čemu je aproksimacija točnija što je broj projekcija veći. Konačna rezolucija scinograma ovisi o tome kolika je raširanost slike točkastog izvora.<sup>95,107</sup>

Raširenost je u idealnim uvjetima tek nešto manja od 1 cm, ponajprije zbog nužnosti kolimacije i masivnog detektora, te zbog pogreške lokalizacije scintilacija. Tomogram nastaje matematičkom analizom stotinjak scintigrama. Rekonstrukcijski algoritam nije savršen zbog problema vezanih s prigušenjem gama-zračenja u tijelu ispitanika.

Snimanje gama-kamerom vrši se 10 minuta nakon intravenskog injiciranja radiofarmaka. Gama kamera napravi oko ispitanikove glave krug od 360° i snima distribuciju aktivnosti te nastaju digitalne slike (tipičnih veličina 64x64 piksela) koje se pohranjuju u memoriju računala. Vrijeme snimanja iznosi oko 20 minuta. Pri snimanju je osobito važno održati nepomičan položaj glave ispitanika kako bi se izbjegli artefakti jer i najmanji pokreti glave mogu biti izvor pogrešnih interpretacija nalaza.

Zatim slijedi obrada podataka računalom kojim se analiziraju transverzalni, sagitalni i frontalni presjeci kroz mozak. Područja s većim protokom (siva tvar i bazalni gangliji) imaju relativno veće nakupine radiofarmaka. Pri interpretaciji nalaza kombiniraju se kvalitativne (vizualne) i semikvantitativne analize. Semikvantitativna analiza osniva se na mjerenju regionalnih pokazatelja moždane perfuzije (omjer između srednje aktivnosti kortikalnih regija) u simetrično postavljenim regijama od interesa (*engl. region of interest, ROI*) nad korteksom i bazalnim ganglijima u obje moždane hemisfere. Metoda ne daje mogućnost mjerenja protoka u apsolutnim vrijednostima jer je analiza semikvantitativna.<sup>107</sup>

SPECT zauzima značajno mjesto među metodama za funkcionalni prikaz mozga u kliničkoj svakodnevnicu te se primjenjuje u ispitivanju demencija, Parkinsonove bolesti, epilepsija, cerebrovaskularnih bolesti i vaskulitisa, moždane traume, procjeni moždane smrti, tumora mozga te u neuropsihološkoj obradi bolesnika.<sup>96,98,99,102,122</sup>

Cerebralna angiografija daje uvid u veće krvne žile, a scintigrafija s Tc-99m-HMPAO daje prikaz promjena na kapilarnoj razini, zbog čega je pretraga komplementarna. CT i MR uglavnom daju uvid u strukturne (anatomske) promjene, a nuklearno-medicinske pretrage daju uvid u funkcionalne promjene.



Za prikaz moždane perfuzije najčešće se koriste se metastabilni izotopi tehnecija:  $^{99m}\text{Tc}$ -heksametil-propilen-amin-oksim ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) i  $^{99m}\text{Tc}$ -etilen-cisteinat-dimer ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDC) dok se za prikaz neurotransmiterskih sustava najčešće upotrebljava DaTSCAN pomoću  $^{123}\text{I}$ -ioflupana; poglavito za prikaz disfunkcije dopaminergičkog neurotransmiterskog sustava, u Parkinsonovoj bolesti. Catafau i suradnici<sup>96</sup> su ispitivali nigrostrijalnu degeneraciju u grupi od 118 bolesnika s Parkinsonovim sindromom (PS), pomoću metode  $^{123}\text{I}$ -Ioflupan-SPECT. Rezultati ispitivanja nisu odgovarali početnoj dijagnozi u 36% bolesnika s presinaptičkim oblikom PS-a te u 54% bolesnika s ne-presinaptičkim oblikom PS-a. Nakon izvršenog snimanja, početna dijagnoza se promijenila u 52% bolesnika. Bolesnici s dijagnozom presinaptičkog PS-a nisu imali normalan prikaz, dok je u 94% bolesnika s ne-presinaptičkim oblikom PS-a utvrđen normalan nalaz. Rezultati  $^{123}\text{I}$ -Ioflupan-SPECT-a su povećali pouzdanost postavljanja dijagnoze PS-a, te utjecali na drugačiju kliničku obradu u 72% bolesnika. Iako se metode PET-a i funkcionalnog MRI-a smatraju zlatnim standardom za funkcionalno oslikavanje mozga, SPECT je pristupačnija metoda koja pruža jednako vrijedne podatke o funkcijama mozga.

### 1.7.1 Radiofarmaci za tomografiju mozga

Radiofarmaci su radiofarmaceutski pripravci radionuklida točno definiranog sastava, određene radionuklidske i kemijske čistoće, a upotrebljavaju se kao dijagnostičko ili terapijsko sredstvo. Radiofarmaci koji se koriste za ispitivanje moždanog protoka jesu tvari koje se gotovo potpuno odstranjuju iz krvi prilikom prolaza kroz moždanu cirkulaciju, raspadaju se u mozgu razmjerno rCBF i dovoljno dugo se zadržavaju u mozgu prema početnoj raspodjeli da se omogući tomografsko snimanje (30-60 min).<sup>122</sup>

Idealni radiofarmak sjedinjuje idealna svojstva za dijagnostičku primjenu: postizanje maksimalne dijagnostičke učinkovitosti uz minimalnu radijacijsku dozu. Nadalje, radionuklid treba imati čist gama raspad i energiju zračenje 30-400 keV, zbog vanjskog mjerenja, a lokalizacija radiofarmaka u ciljnom organu treba se znatno razlikovati od lokalizacije u okolnom tkivu i organima.

Najveću primjenu ima radioizotop tehnecija-99m zbog povoljnih fizikalnih i kemijskih svojstava. To je prvi umjetno stvoren element čiji su izotopi radioaktivni a nastaje raspadom molibdena-99. Za dijagnostičke svrhe dobiva se radionuklidskim generatorom. Međutim uvođenjem komercijalnih pribora za obilježavanje tehnecijem-99m, pripravljanje je znatno pojednostavljeno jer bočica pribora sadržava potrebne agense u liofiliziranom obliku pa je potrebno dodati samo otopinu 99mTc-pertehnetata.<sup>107</sup>

Radiofarmake za jednofotonsku tomografiju mozga dijelimo u četiri skupine:<sup>122</sup>

1. radiofarmaci koji ne prelaze krvno-moždanu barijeru (nedifuzibilni ili hidrofилni) : 99mTc-pertehnetat, 99mTc-DTPA /dietilen-triamino-pentaoctena kiselina/, Talij-201-klorid, Galij-67-citrat, 99mTc-Sestamibi
2. radiofarmaci koji prelaze krvno-moždanu barijeru (difuzibilni ili lipofilni za prikaz cerebralne perfuzije: 99mTc-HMPAO (heksametil-propilen-amin-oksim) i 99mTc-ECD (etilencistein-dietilester)
3. radiofarmaci za vizualizaciju moždanih receptora, npr. I-123-QNB (3-kvinuklidinil 4-jodo-benzilat; muskarinski acetilkolin receptor), I-123-IBZM (3-jodo 6-metoksibenzamid; D2- receptor antagonist)

4. monoklonska specifična protutijela obilježena s radioaktivnim jodom-131, koja se primjenjuju za detekciju neuroblastoma

Najčešće se upotrebljava liposolubilni spoj Tc-99m-HMPAO, koji se pri prvom prolasku kroz mozak ekstrahira iz cirkulacije s oko 85%-om učinkovitosti. Radiofarmak ulazi u neurone i raspodjeljuje se u mozgu proporcionalno protoku krvi, a kako u stanici postaje hidrofilan (uz redukciju glutaciona) onemogućena je njegova povratna difuzija iz stanica u cirkulaciju. Tako perfuzijska scinigrafija odražava regionalnu prokrvljenost mozga u trenutku injiciranja RF. Oko 50% od injicirane količine radiofarmaka se izluči putem gastrointestinalnog trakta tijekom 24 sata, a oko 40% urinom tijekom 48 sati nakon injiciranja. Tehnecij-99m-HMPAO je nestabilan spoj pa ga treba aplicirati najkasnije 30 minuta nakon pripravljanja, pri čemu je optimalni pH za stabilizaciju radiofarmaka od 5,5 do 7,4. Nakon toga vremena spoj postaje hidrosolubiln, što rezultira akumulacijom aktivnosti (npr. u žlijezdama slinovnicama a smanjenoj aktivnosti u mozgu). Najčešće se aplicira doza od 740 MBq (20 mCi) 99mTc-HMPAO.<sup>122</sup>

Radiofarmaci za SPECT scintigrafiju mozga omogućavaju prikaz cerebralne perfuzije, vizualizaciju moždanih receptora (muskarinski, benodijazepinski, somatostatinski itd.) te raspodjelu neurotransmitera. Značajni napredak omogućila je i primjena pozitronskih emitera koji omogućavaju ne samo slikovni prikaz nego i kvantitativnu procjenu regionalnog cerebralnog protoka, volumena krvi, metabolizma i potrošnje glukoze, kisika, sinteze proteina te neuroreceptorskih i neurotransmiterskih sustava. U novije vrijeme primjenjuju se i programi za stapanje različitih slikovnih metoda (SPECT, CT ili MRI tomograma) što omogućava jedinstveni prikaz morfologije i funkcije pojedinih regija mozga.<sup>105,109,115,116</sup>

### 1.7.2. SPECT u ispitivanju moždane aktivacije

U neuroaktivacijskim istraživanjima metodom SPECT, snimanje moždane perfuzije se vrši u razdoblju mirovanja i tijekom aktivacije. Promjenu rCBF tijekom aktivacije moguće je zabilježiti ukoliko se aktivacijski model izvodi tijekom relativno kratkog razdoblja vezanja radiofarmaka. S izvođenjem aktivacijskog zadatka potrebno je započeti prije intravenske aplikacije radiofarmaka te nastaviti aktivaciju tijekom slijedećih nekoliko minuta. Dužina trajanja aktivacije prije davanja radiofarmaka ovisi o aktivacijskom modelu ali važno je započeti moždanu aktivaciju prije uvođenja radiofarmaka. Na taj način se minimaliziraju mogući problemi oko pravilnog izvođenja aktivacijskog modela kao i fiziološki odgovor moždane cirkulacije nakon aplikacije radiofarmaka.<sup>123</sup>

Slikovni prikaz mozga tijekom aktivacije ili razdoblja je vremenska sumacija svih neuronskih aktivnosti koje se odvijaju tijekom nastanka prikaza (npr. tijekom ulaska HMPAO u živčane stanice). Aktivnost pojedinih skupina neurona tijekom snimanja pridonosi završnom rezultatu. Moždana aktivacija koja se češće ponavlja tijekom razdoblja snimanja ili aktivnost koja duže traje, pridonijet će većim udjelom završnom rezultatu. U osmišljavanju aktivacijskog protokola važno je odrediti uvjete aktivacije, radiofarmak koji će se koristiti, te metodu za analizu podataka. Izbor aktivacijskih i kontrolnih uvjeta ovisi o pitanju na koji želimo dobiti odgovor, uzimajući u obzir i ograničavajuće čimbenike metode koja se planira primijentiti. Međutim, svi aktivacijski zadaci moraju sadržavati određene karakteristike tj. dovesti do promjene u moždanom protoku koje se mogu registrirati i ponoviti. Neovisno o aktivaciji primarnih senzo-motoričkih ili viših asocijativnih kortikalnih regija moždane kore, istraživanje bi trebalo odrediti prosječan odgovor moždane cirkulacije kao kvantitativnu promjenu rCBF koja se najčešće izražava kao relativni porast moždane perfuzije.<sup>123</sup>

U dosadašnjim SPECT istraživanjima primjenjivali su se različiti protokoli snimanja tijekom moždane aktivacije. Snimanje tijekom razdoblja mirovanja i aktivacije može se izvršiti odvojeno, u razmaku od nekoliko dana ili tjedana. Takav način snimanja uključuje određene nedostatke. Naime, primjenjuju se dvije pune doze radiofarmaka a produženje vremenskog razdoblja između dva snimanja uvodi nekoliko potencijalno suprotstavljenih varijabli npr. problemi repozicije, promjena emocionalnog stanja i motivacije ispitanika.

Unutarstanična stabilnost liganada HMPAO i EDC omogućava slikovni prikaz neposredno nakon prve primjene radiofarmaka te naknadni prikaz tijekom aktivacije jer se rezultati superponiraju.<sup>101</sup> Takav protokol se naziva i sekvencijalno snimanje (*engl. Split-dose protocol*). Sekundarna intravenska aplikacija može se primijeniti odmah nakon što se dobije prikaz raspodjele liganda iz prvog snimanja tj. nakon 30-40 minuta. Različite grupe autora primijenjuju modifikacije sekvencijalnog snimanja, kako bi ukupnu radijacijsku dozu podijelili tijekom dva snimanja; od kojih omjer doze 1:1 pokazuje najbolje rezultate. Navedeni aktivacijski protokoli ne omogućavaju apsolutnu kvantifikaciju rCBF u ml/dl/min no pružaju uvid u relativne promjene rCBF povezane uz određeni aktivacijski model.<sup>123</sup>

Ispitivanje evociranog moždanog protoka uključuje primjenu različitih vanjskih podražaja koji mogu aktivirati funkcionalno različite moždane regije. Aktivacijski modeli koji se primijenjuju za ispitivanje kognitivnih funkcija izvode se uglavnom u zdravih dobrovoljaca. Istraživanja su pokazala da vanjska stimulacija primarnog senzornog i motoričkog korteksa utječe na povećanje rCBF za oko 20%. Kognitivni zadaci koji uključuju prolongiranu pažnju, verbalne sadržaje ili složene kognitivne zahtjeve dovode do vrlo malih promjena u rCBF (za oko 2-10%). Aktivacijski modeli zamišljanja i zadržavanja pozornosti pokazali su porast rCBF u prednjem cingularnom korteksu, te u desnom prefrontalnom i gornjem parijetalnom korteksu. Aktivacijska SPECT ispitivanja često su ograničena složenom tehnologijom a signal izazvan kognitivnim podražajima je teško identificirati jer na njega utječu različiti faktori okoliša (npr. emocionalno stanje, koncentracija ispitanika).<sup>123</sup>

Primjena <sup>99m</sup>Tc-HMPAO omogućila je lakše izvođenje aktivacijskih ispitivanja jer se radiofarmak brzo fiksira u moždanom tkivu (u razdoblju manjem od 4 minute) i ostaje relativno stabilan tijekom nekoliko sati. Ispitivanje viših kognitivnih funkcija mozga (memorije, govor, usmjerene pažnje) pokazala su male promjene rCBF koje se teško mogu registrirati jer povećanje rCBF iznosi svega 2-10%. Audenaert i suradnici<sup>44,45</sup> su ispitivali moždanu aktivaciju u grupi od 10 zdravih dešnjaka tijekom Stroop testa slaganja boja i riječi (*engl. Stroop Color Word Test, SCWT*) pomoću <sup>99m</sup>Tc-EDC-SPECT. Istraživanje je pokazalo aktivaciju prefrontalnog korteksa i potvrdilo rezultate prethodnih PET i fMRI istraživanja. Ista grupa autora je ispitivala moždanu perfuziju tijekom govorne aktivacije u 20 zdravih dešnjaka, pomoću <sup>99m</sup>Tc-EDC-SPECT. Rezultati ispitivanja su pokazali aktivaciju stražnjeg donjeg prefrontalnog korteksa te mogućnost primjene SPECT-a u određivanju funkcije

govora. Marshall i suradnici<sup>47</sup> su ispitivali moždanu aktivaciju tijekom vidno-prostornog zadatka s elementima održavanja pozornosti, u grupi od 9 zdravih dešnjaka, pomoću <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT. Rezultati ispitivanja su pokazali povećani regionalni moždani protok u desnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, inzuli i gornjem temporalnom režnju, u asocijativnim vidnim regijama te aktivaciju desne moždane hemisfere za vidno-prostorne funkcije. Neuroaktivacijska istraživanja primjenjuju se i u istraživanju modela moždanog procesiranja informacija. Nove teorije su pobudile značajan interes oko interpretacije rezultata aktivacijskih studija, podupirući paralelno procesiranje informacija koje se temelji na međusobnoj povezanosti neuronskih mreža. U ispitivanju moždane integracije brojni autori su zaključili da moždana specijalizacija ovisi o stupnju moždane integracije. Kako raste stupanj moždane integracije, manja je funkcionalna asimetrija moždanih hemisfera.<sup>123</sup>

U novije vrijeme se sve češće koristi analiza statističkim parametrijskim mapiranjem (*engl. Statistical Parametric Mapping, SPM*) kao objektivna tehnika za SPECT u neuroaktivacijskim istraživanjima i u kliničkoj primjeni. Poboljšana rezolucija i mogućnost kvantitativne analize hemodinamskih parametara nakon korekcije atenuacije ili pojednostavljenog kinetičkog modeliranja, omogućili su da SPECT postane značajna metoda za kvantitativni funkcionalni „neuroimaging“. Prednost metode, u odnosu na fMRI i PET, je mogućnost naknadnog snimanja gama kamerom nakon administracije <sup>99m</sup>Tc-om obilježenih radiofarmaka za moždanu perfuziju jer je moguće «zamrzavanje» prikaza. Takav način snimanja je povoljan za ispitivanje rCBF kod posturalnih promjena ili u različitim aktivacijskim modelima za postizanje optimalnih uvjeta pri akviziciji podataka ili u ispitivanju psihijatrijskih poremećaja.<sup>127,128</sup>

Zbog pristupačnosti SPECT-a i nižih troškova opreme u odnosu na fMRI, moguće je individualno ispitivanje bolesnika te uspoređivanje sa standardiziranim podacima što pak omogućava uporabu SPM u direktnoj kliničkoj primjeni. Nedostaci metode u neuroaktivacijskim istraživanjima se odnose na ogranične mogućnosti akvizicije podatka koja ovisi o farmakokinetičkim svojstvima radioliganda i relativno dugom poluživotu radionuklida (npr. 6 sati za <sup>99m</sup>Tc; 13 sati za <sup>123I</sup>). Preporuka za buduća SPECT aktivacijska istraživanja je uključivanje većeg broja ispitanika, zbog nedostatka podatka o intraindividualnim varijacijama, kako bi se osigurala osjetljivost i pouzdanost statističke analize podataka.<sup>127,128</sup>

## 2. CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

### 2.1 GLAVNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Procjena praktične vrijednosti i jednostavnosti metode fTCD-a u odnosu na  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT
2. Usporedba fTCD i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a u određivanju moždane aktivacije
3. Korelacija rezultata fTCD-a i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a tijekom moždane aktivacije
4. Utvrđivanje prednosti fTCD-a zbog visoke vremenske rezolucije i neinvazivnosti u odnosu na SPECT
5. Mogućnost primjene fTCD-a u neinvazivnom mjerenju selektivnih hemodinamičkih promjena moždanog protoka
6. Detekcija brzih promjena moždanog protoka metodom fTCD koja uključuje trajno mjerenje brzine strujanja krvi u moždanim arterijama

### 2.2 SPECIFIČNI CILJEVI ISPITIVANJA:

1. Kvantitativna procjena moždane aktivacije pomoću fTCD-a i  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT
2. Korelacija promjena hemodinamskih parametara regionalnog moždanog protoka (brzine strujanja krvi /fTCD/ i regionalnih pokazatelja moždane perfuzije /SPECT/) tijekom kortikalne aktivacije
3. Mjerenje relativnog porasta brzine strujanja krvi ( $\Delta\text{BSK}$ ) metodom fTCD prema jednadžbi:  $\Delta\text{BSK} = 100 \times (\text{BSKa} - \text{BSKb} / \text{BSKb})$ ; *BSKa-srednja BSK tijekom aktivacije; BSKb-srednja BSK tijekom mirovanja*
4. Mjerenje relativnog porasta moždane perfuzije ( $\Delta\text{P}$ ) metodom SPECT prema jednadžbi:  $\Delta\text{P} = 100 \times (\Delta\text{Pa} - \Delta\text{Pb} / \Delta\text{Pb})$ ;  *$\Delta\text{Pa}$ -moždana perfuzija tijekom aktivacije;  $\Delta\text{P}$ -moždana perfuzija tijekom mirovanja*
5. Procjena interhemisfernih razlika tijekom aktivacije
6. Procjena utjecaja životne dobi i spola ispitanika na relativne promjene moždanog protoka tijekom kortikalne aktivacije

Svrha ovog istraživanja je primjena potpuno neinvazivne, jednostavne, pouzdane i ekonomski pristupačne metode s izvrsnom vremenskom rezolucijom za procjenu moždane aktivacije. Usporedbom fTCD-a i SPECT-a se naglašava prednost fTCD s obzirom na neškodljivost i praktičnost metode u odnosu na SPECT, koji je složena i vremenski zahtjevna metoda te uključuje ionizacijsko zračenje.

Metoda fTCD-a se pokazala vremenski nezahtjevnom i osjetljivom za mjerenje moždane aktivacije, uz znatno bolju vremensku rezoluciju ali nedostatak odgovarajuće prostorne rezolucije koju posjeduje SPECT.

Kvantitativnom procjenom moždane aktivacije tijekom izvođenja aktivacijskog modela te korelacijom rezultata hemodinamskih parametara utvrđena je osjetljivost obje metode u mjerenju moždane aktivacije, što nadalje ukazuje na mogućnost primjene fTCD-a kao komplementarne metode SPECT-u za funkcionalni prikaz mozga.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno kao prospektivna studija u Laboratoriju za cerebrovaskularnu dijagnostiku Klinike za neurologiju i na Klinici za nuklearnu medicinu i onkologiju KB “Sestre milosrdnice” u Zagrebu.

U istraživanje je uključeno 60 zdravih ispitanika-dešnjaka koji su dobrovoljno pristali na ispitivanje te potpisali informirani pristanak o sudjelovanju, uz obrazloženje da je istraživanje u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije i dobre kliničke prakse.

*Kriteriji za uključivanje:*

1. Zdravi ispitanici koji nemaju kardiovaskularne, neurološke ili psihijatrijske poremećaje i bolesti u anamnezi
2. Ispitanici koji su dešnjaci što se utvrđuje pomoću modificirane i skraćene verzije standardnog Olfieldovog upitnika (*Edinburgh Handedness Inventory*)<sup>49</sup>
3. Suzdržavanje od nikotina i kofeina, 6-12 sati prije ispitivanja
4. Uredan ili korigirani vid

*Kriteriji za neuključivanje:*

1. Ispitanici-ljevaci
2. Ispitanici koji imaju okoštale transkranijске «prozore»
3. Ispitanici koji uzimaju psihoaktivne lijekove
4. Ispitanici skloni alergijskim reakcijama
5. Trudnoća

6. Patološka stanja u kojima je poremećena moždana hemodinamika:

- Vaskularna encefalopatija
- Stenoza karotidnih arterija
- Moždane mikroangiopatije
- Upalne bolesti mozga i krvnih žila
- Povećani intrakranijski tlak
- Epilepsija, migrena

Svim ispitanicima su uzeti: anamneza, somatski i neurološki status. U svih ispitanika je učinjen TCD Willisovog kruga; te fTCD tijekom razdoblja mirovanja i tijekom aktivacije (pri izvođenju aktivacijskog modela). U ispitivanju moždane perfuzije metodom  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT je uključena podgrupa od 15 ispitanika koji su prethodno sudjelovali u ispitivanju fTCD-om. Scintigrafsko snimanje je učinjeno u razdoblju mirovanja i u aktivaciji, s vremenskim razmakom od tjedan dana.

## 3.2. METODE

### 3.2.1. Aktivacijski model

Za aktivacijski model, odabrana je kompjuterska igra simulacije vožnje koja nudi nekoliko disciplina utrkivanja (*STCC2-Swedish Touring Car Championship, Interactive Game © 2001 Digital Illusions. Electronic Arts Inc.*). Način igre je izazovan i prilagođen svim igračima-od početnika do iskusnih igrača.

Tijekom igre moguće je podesiti različite elemente vozačkih disciplina a za virtualno upravljanje vozilom namještene su osnovne postavke za početnike, koje uključuju jednostavnu i brzu utrku bez mrežnih natjecanja.

Vizualna kvaliteta prikaza s mnogo detalja te dobro razrađen fizički model, koji uzima u obzir vrstu vozila kojim se upravlja, vrstu podloge i veliki broj drugih elementa pridonose realnom doživljaju vožnje.

Aktivacijski model, osim elemenata realnosti sadržava i elemente vidno-prostorne orijentacije, vidno-motoričke kretnje te elemente pozornosti.

Igra se izvodi pomoću funkcionalnih tipki na tipkovnici računala, koje se podešavaju za precizno upravljanje vozilom. Tijekom izvođenja aktivacijskog modela ne uzima se u obzir vještina niti preciznost izvođenja zadatka.

### 3.2.2. Funkcionalni Transkranijski Dopler (fTCD)

Kontinuirano simultano mjerenje BSK u obje ACM je izvedeno pomoću ultrazvučnog TCD aparata snage  $100 \text{ mW/cm}^2$  (*MultiDopX<sup>4</sup> DWL Elektronische Systeme GmbH, Sipplingen, Germany*) s integriranom programskom podrškom *MDX TCD-8*; što se koristi za ispitivanje moždane autoregulacije, procjenu moždane vazoreaktivnosti i evociranog moždanog protoka. Bilateralno snimanje evociranog protoka u srednjim moždanim arterijama je izvršeno primjenom pulzirajućeg ultrazvuka pomoću dvije TCD sonde, jačine 2-MHz, koje su bile pričvršćene na temporalne koštane prozore pomoću elastičnog okvira za glavu. Insonacija ACM je izvršena standardnim transtemporalnim pristupom.<sup>22</sup>

Identifikacija krvne žile izvršena je na temelju kuta i dubine insonacije (raspon dubine insonacije: 30-60 mm), smjera strujanja krvi u odnosu na sondu (smjer strujanja prema sondi) te karakterističnog hemodinamskog spektra (veličina ispitivanog segmenta: 7-9 mm).<sup>53</sup>

Nakon registracije signala zadovoljavajuće kvalitete, sonde su pričvršćene u odgovarajućem položaju. Snimanje je izvršeno pomoću programa za evocirani moždani protok koji automatski registrira promjene BSK u obje srednje moždane arterije. Sistem uključuje dva doplerska kanala koji omogućuju istovremenu registraciju signala iz desne i lijeve ACM.

Srednja brzina strujanja krvi (SBSK) korištena je za analizu podataka tijekom vremenskog razdoblja u kojem se izvodio aktivacijski model i tijekom razdoblja mirovanja. Srednja BSK odnosi se na srednju vrijednost maksimalnih brzina i najmanje je ovisna o okolnim čimbenicima kao što su frekvencija srca, kontraktilnost i periferni otpor; pokazuje manju interindividualnu varijabilnost i ima veću korelaciju s perfuzijom nego sistolička ili dijastolička brzina. Mjeren je porast brzine strujanja krvi, zabilježen u razdoblju aktivacije u odnosu na razdoblje mirovanja, te zabilježen kao relativna vrijednost izražena u postocima.

Ispitivanje se vršilo tijekom razdoblja mirovanja i tijekom aktivacije, u zatamljenoj i mirnoj prostoriji, bez dodatnih vidnih i slušnih podražaja. Ispitanici su testirani u sjedećem položaju, ispred osobnog računala na kojem se izvodio aktivacijski model. Tijekom razdoblja mirovanja u trajanju od 5 minuta, ispitanici su zamoljeni da gledaju u prazan ekran osobnog računala, pri čemu se zabilježene maksimalne SBSK (cm/s) u obje ACM.

Nakon 5 minuta mirovanja, uslijedila je aktivacija u trajanju od 5 minuta, pri čemu su zabilježene maksimalne brzine SBSK u arterijama. Svi ispitanici su prethodno bili upoznati s načinom izvođenja aktivacijskog modela-kompjuterske igre te sa korištenjem funkcionalnih tipki na tipkovnici računala, pri čemu su koristili obje ruke. Za svakog ispitanika je utvrđen relativni porast BSK koji je definiran u odnosu na vrijednosti u mirovanju te izražen u postocima (individualna reaktivnost moždane hemodinamike).

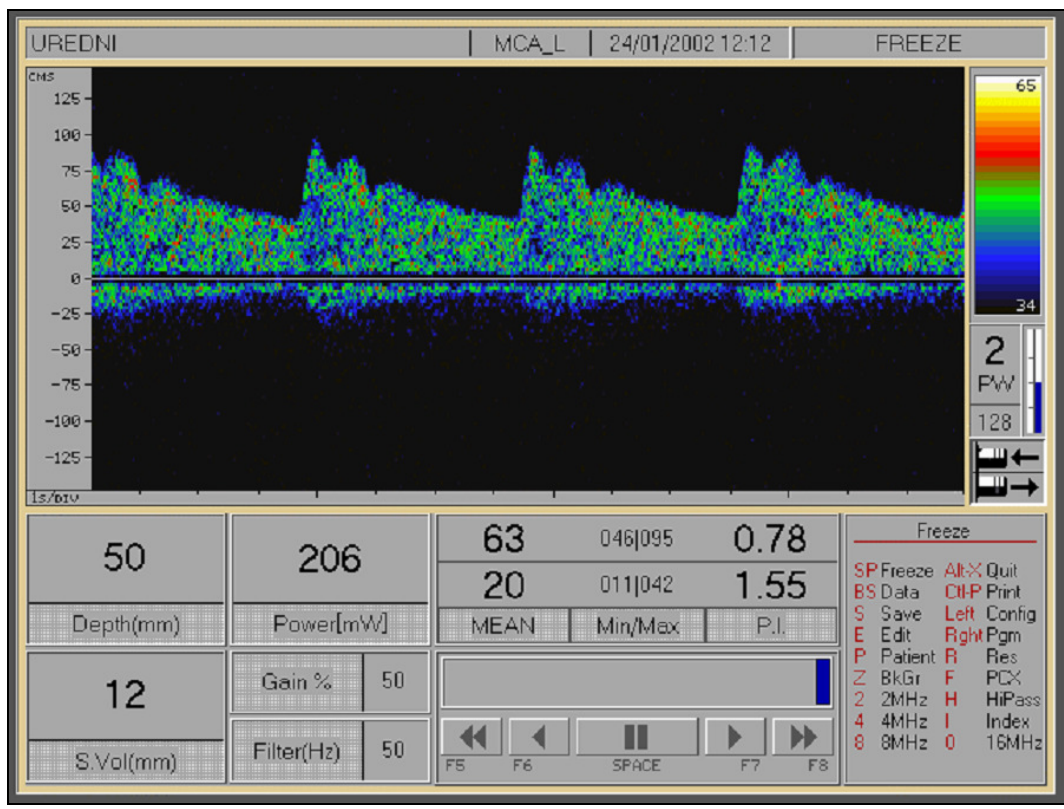
### 3.2.3. Jednofotonska emisijska računalna tomografija mozga s <sup>99m</sup>Tc-Tehnecij-heksametil-propilen-amin-oksimom (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT)

Snimanje regionalne moždane perfuzije se izvršilo primjenom SPECT aparata s ugrađenom dvoglavom rotacijskom gama-kamerom (*MultiSPECT, Siemens Medical Systems, Germany*) pomoću radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. Prostorna rezolucija kamere je iznosila 7-15 mm. Scintigrami su nastajali tijekom rotacije kamere za 360° s pomakom od 3°-5° (*engl. step and shoot mode*); a distribucija aktivnosti se kontinuirano snimala u 64 transaksijalne projekcije. Rekonstrukcija prikaza se vršila pomoću rekonstrukcijskog algoritma «unazadnog projiciranja» (*engl. back-projection*), a korekcija atenuacije Changovom metodom. Snimanje raspodjele aktivnosti u regionalnom moždanom krvotoku izvršeno je tijekom razdoblja mirovanja i aktivacije.

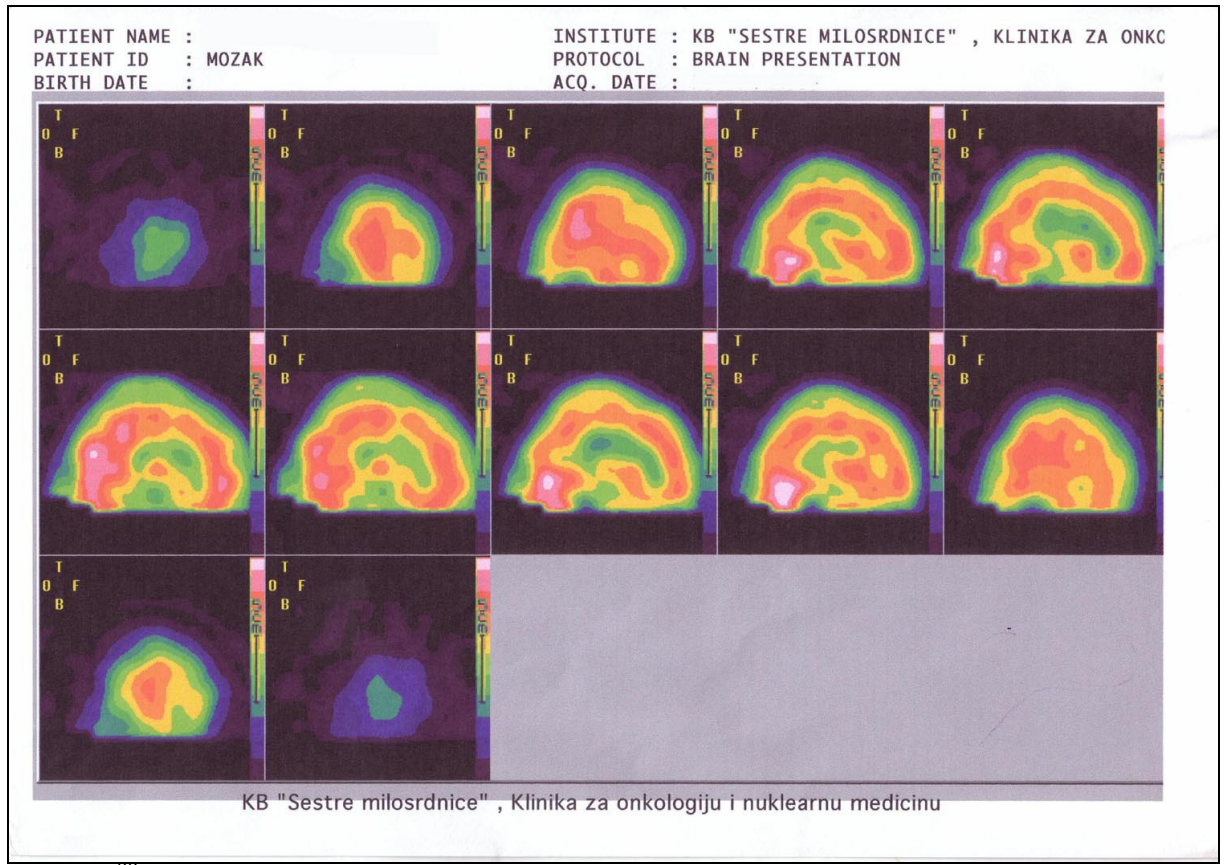
Testiranje ispitanika tijekom razdoblja mirovanja je trajalo 5 minuta, a vršilo se u zatamljenoj i mirnoj prostoriji bez dodatnih vidnih ili slušnih podražaja; dok su ispitanici bili smješteni u ležećem položaju. Glava ispitanika se imobilizirala elastičnom trakom kako bi se spriječili neželjeni pokreti. Nakon 5 minuta mirovanja pristupilo se intravenskoj aplikaciji 740 MBq (20 mCi) <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (*Ceretec; Amersham Health, Buckinghamshire, United Kingdom*) u kubitalnu venu ispitanika. Potom je izvršeno scinigrafsko snimanje mozga koje je trajalo 20 minuta.

Nakon tjedan dana se pristupilo aktivacijskom snimanju. Ispitanici su bili smješteni u mirnoj prostoriji gdje su u sjedećem položaju izvodili kompjutersku igru. Inicijalno razdoblje aktivacije je trajalo 5 minuta, nakon čega je uslijedila aplikacija 740 MBq (20 mCi) <sup>99m</sup>Tc-HMPAO te nastavak izvođenja aktivacijskog modela tijekom sljedećih 5 minuta. Nakon toga se pristupilo scintigrafskom snimanju, u ležećem položaju ispitanika koje je u trajalo 20 minuta.

U interpretaciji rezultata moždane perfuzije kombinirala se kvalitativna (vizualna) i semikvantitativna analiza. Kvalitativnu analizu je izveo specijalist nuklearne medicine za scintigrafiju mozga. Semikvantitativna analiza se vršila mjerenjem moždanog protoka pomoću regionalnih pokazatelja moždane perfuzije (omjer između srednje aktivnosti kortikalnih regija) u simetrično postavljenim regijama od interesa nad korteksom, bazalnim ganglijima i malim mozgom. Mali mozak je određen kao referentna regija, a moždana perfuzija određena je pomoću kortikalno-cerebelarnog indeksa. Omjer između srednje aktivnosti parijetalnih kortikalnih regija i malog mozga određen je za pojedinog ispitanika. Za svakog ispitanika je utvrđen relativni porast moždane perfuzije koji je definiran u odnosu na razdoblja mirovanja te izražen kao relativna vrijednost u postocima.



Slika 2. TCD prikaz urednog hemodinamskog spektra u ACM

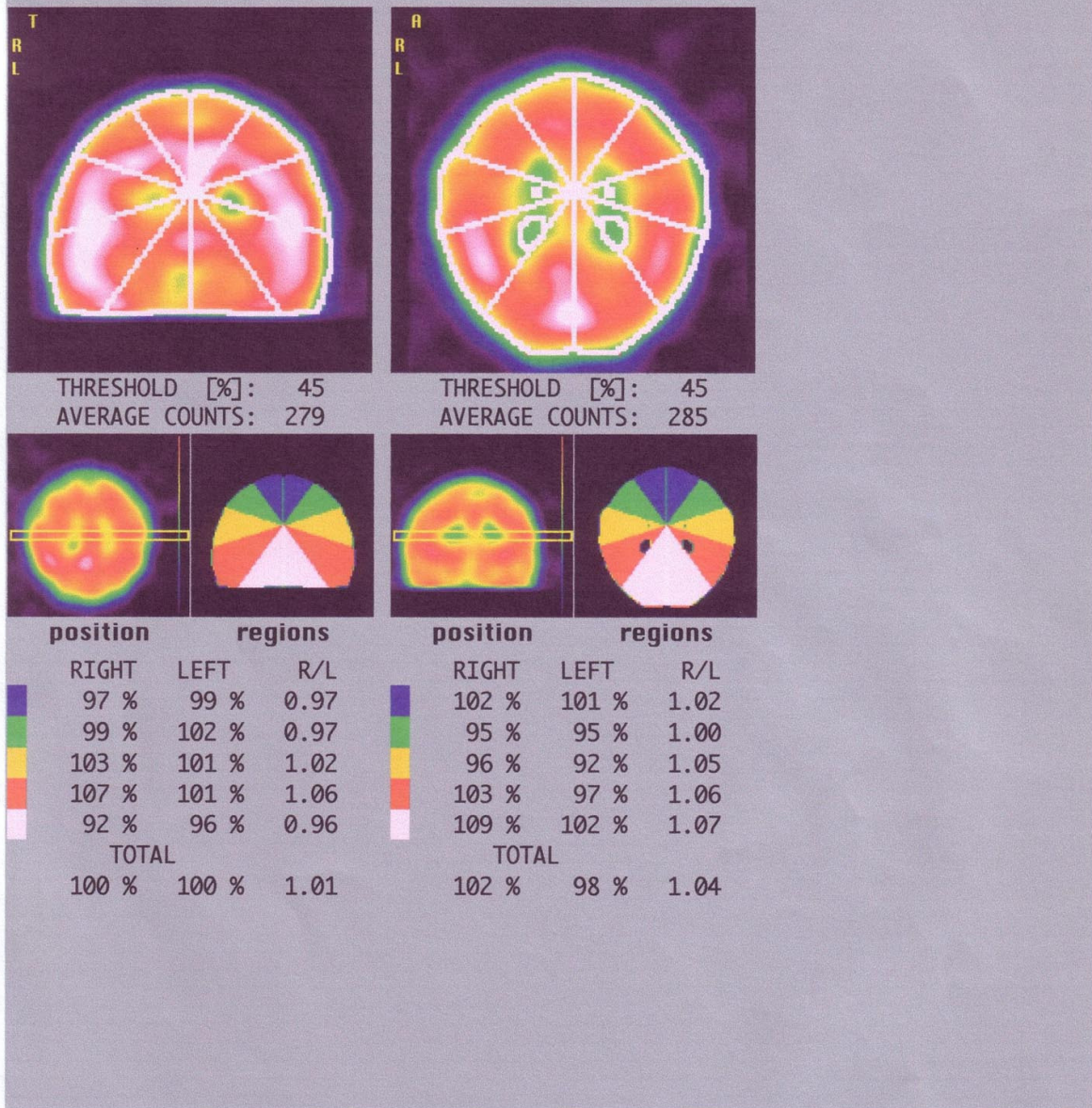


Slika 3. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO prikaz mozga u sagitalnom presjeku



PATIENT NAME :  
 PATIENT ID : MOZAK  
 BIRTH DATE :

INSTITUTE : KB "SESTRE MIL  
 PROTOCOL : BRAIN PRESENTA  
 ACQ. DATE :

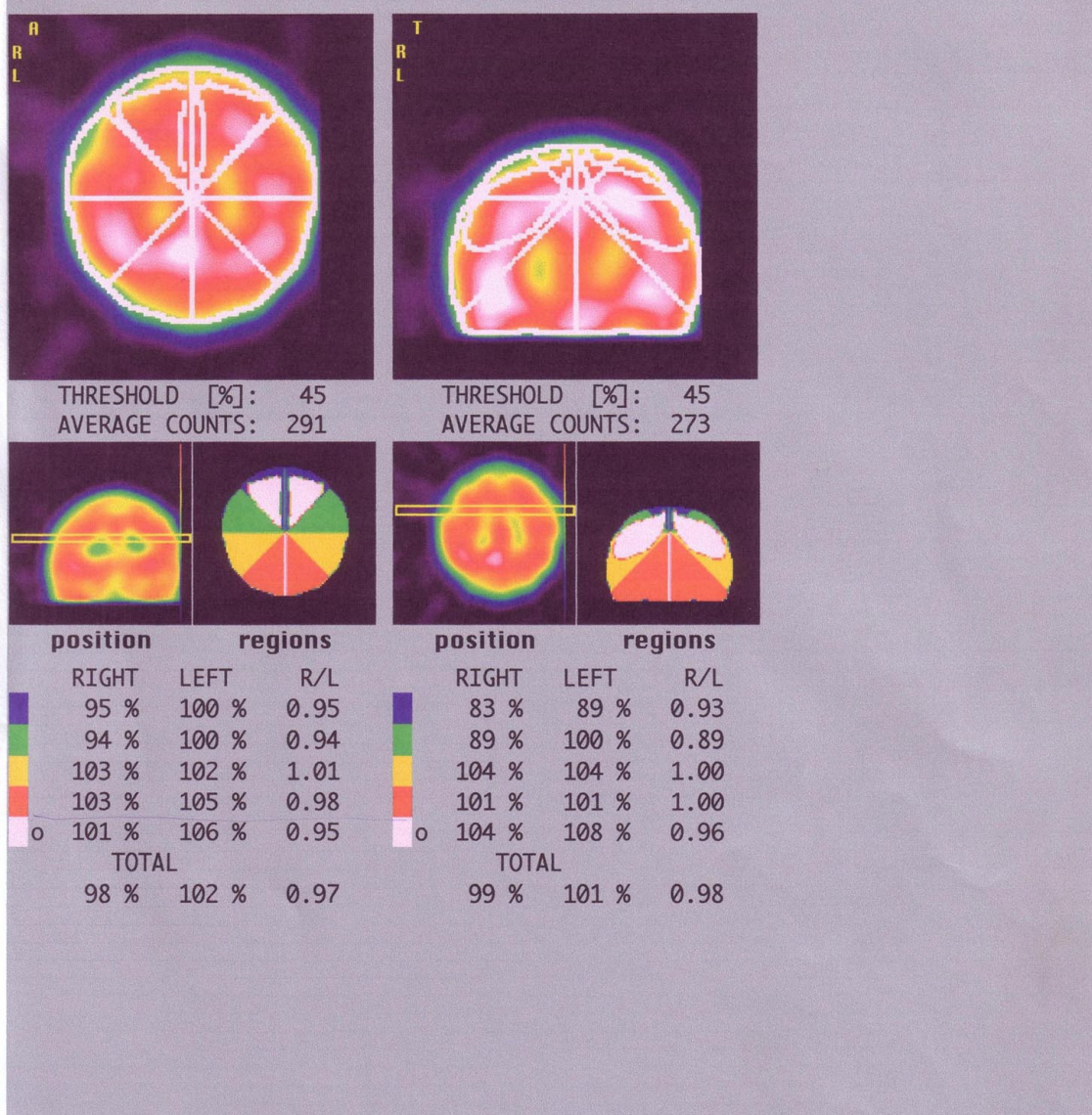


KB "Sestre milosrdnice" , Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

Slika 4. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO prikaz mozga u koronarnom i transaksijalnom presjeku

PATIENT NAME :  
 PATIENT ID : MOZAK  
 BIRTH DATE :

INSTITUTE : KB "SESTRE MIL  
 PROTOCOL : BRAIN PRESENTA  
 ACQ. DATE :



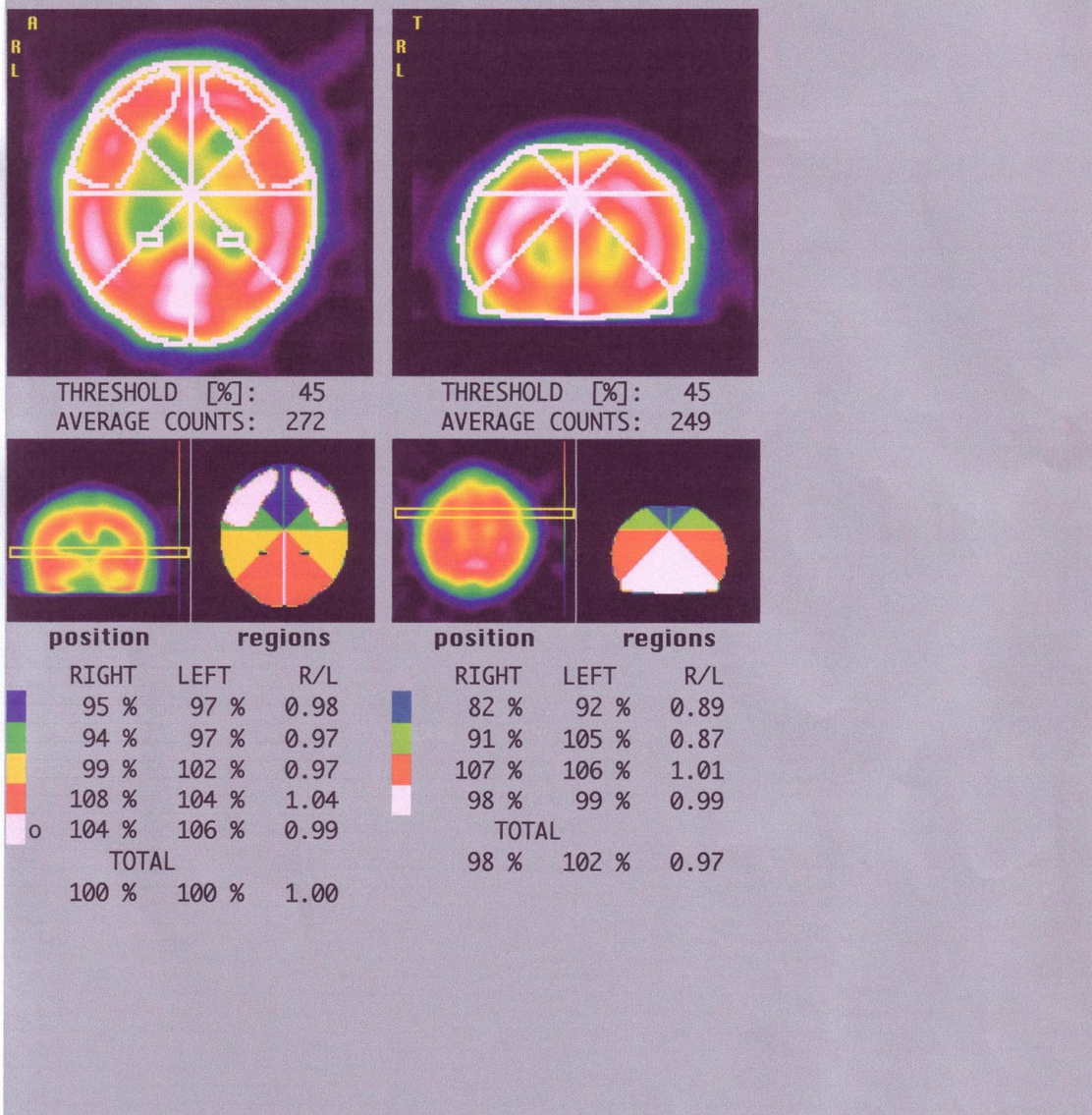
KB "Sestre milosrdnice" , Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

**Slika 5.** <sup>99m</sup>Tc-HMPAO prikaz mozga u koronarnom i transaksijalnom presjeku u razdoblju mirovanja s označenim ROI u parijetalnim područjima



PATIENT NAME :  
 PATIENT ID : DG1  
 BIRTH DATE :

INSTITUTE : KB "SESTRE MIL  
 PROTOCOL : BRAIN PRESENTA  
 ACQ. DATE :



KB "Sestre milosrdnice" , Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

**Slika 6.** <sup>99m</sup>Tc-HMPAO prikaz mozga u koronarnom i transaksijalnom presjeku u razdoblju aktivacije s označenim ROI u parijetalnim područjima

### 3.3. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Analizom snage testa (*engl. Power analysis*) uz uvjet  $\alpha=0.05$  i očekivanu snagu od 70% procijenjena je potrebna veličina uzorka ispitanika,  $n=60$ .

Statistička analiza provedena je uporabom statističkog programskog paketa *Statistica for Windows, verzija 6.0* (StatSoft, Inc. Tulsa, OK). Određene su varijable: srednja brzina strujanja krvi u moždanim arterijama te regionalni moždani protok pomoću regionalnih pokazatelja moždane perfuzije. Veličine promjena pojedinih mjerenih parametara izražene su kao postotak od bazalne vrijednosti.

Kako je preliminarnom analizom utvrđeno da se u mjerenih zavisnih varijabli radi o normalnoj raspodjeli (Kolmogorov-Smirnov test) za prikaz se koristila adekvatna deskriptivna statistika (srednja vrijednost, 95%-tni intervali pouzdanosti te standardna devijacija) a u analizi parametrijski testovi (Studentov t-test za zavisne i nezavisne uzorke, te analiza varijance).

Kategorijske varijable su prikazane kao broj i postotak. Povezanost pojedinih varijabli raščlanjena je linearnom regresijskom analizom. Kao statistički značajna korištena je razina značajnosti  $\alpha=0,05$ .

## 4. REZULTATI

### Ispitanici

U ispitivanje je uključeno 60 ispitanika (32 muškarca i 28 žena) u dobi od 23-44 godine koji su podvrgnuti testiranju fTCD-a obostrano u mirovanju te tijekom moždane aktivacije. Petnaest je ispitanika (7 muškaraca i 8 žena) u dobi od 24-36 godina podvrgnuto je testiranju  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a u mirovanju te tijekom moždane aktivacije.

Karakteristike ispitanika te usporedbe pojedinih podskupina u odnosu na spol i dob prikazane su u Tablici 1.

Iz Tablice 1 je vidljivo da nije utvrđena razlika u distribuciji prema spolu između osnovne grupe ispitanika i podgrupe podvrgnute SPECT-u ( $P=0,6787$ ). Također je vidljivo da nije utvrđena razlika u distribuciji prema dobi ispitanika kako između osnovne grupe ispitanika i podgrupe podvrgnute SPECT-u ( $P=0,6688$ ) tako niti među podskupinama prema spolu (za sve usporedbe  $P>0,05$ ), što pokazuje da je uzorak za ovo ispitivanje bio dobro uravnotežen glede tih demografskih karakteristika.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika u pojedinim podskupinama (N=60)

		Podvrgnuti fTCD-u (N=60)	Podvrgnuti <sup>99m</sup> Tc- HMPAO SPECT-u (N=15)	P-vrijednost
Muškaraca, broj (%)		32 (53,3)	7 (46,7)	0,6787*
Dob, srednja vrijednost, (95% CI), [SD]		31,5 (30,2-32,7) [4,8]	30,9 (28,1-33,6) [5,0]	0,6688*
Dob, srednja vrijednost, (95% CI), [SD]	Muškarci	31,7 (29,9-33,5) [5,0]	31,7 (27,2-36,2) [4,9]	0,9999*
	Žene	31,2 (29,4-33,2) [4,7]	30,1 (25,7-34,5) [5,3]	0,5737*
	P-vrijednost	0,6926**	0,5563**	

Kratice: fTCD – funkcijski transkranijjski dopler, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT - jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija tehnećij-99m-heksametil-propilen-amin-oksimom, 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti, SD – standardna devijacija.

\*P-vrijednost za usporedbu među grupama podvrgnutim fTCD-u i SPECT-u, Studentov t-test za usporedbu dobi,  $\chi^2$  test za usporedbu distribucije po spolu.

\*\*P-vrijednost za usporedbu među spolovima unutar grupa podvrgnutih fTCD-u i SPECT-u, Studentov t-test.

## Kvantitativna procjena moždane aktivacije pomoću fTCD-a i $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT

U Tablici 2 te na Slici 1 prikazane su prosječne vrijednosti brzine strujanja u obje ACM mjerene fTCD-om u mirovanju te tijekom aktivacije, te relativni porast prosječne brzine strujanja izračunat za obje ACM korištenjem jednadžbe  $\Delta BSK = 100x(BSKa - BSKb / BSKb)$ .

Tablica 2. Prosječne vrijednosti brzine strujanja u obje ACM mjerene fTCD-om u mirovanju te tijekom aktivacije, te relativni porast prosječne brzine strujanja izračunat za obje ACM (N=60)

	Lijeva ACM	Desna ACM	P-vrijednost*
Prosječna brzina strujanja u mirovanju (95% CI) [SD], cm/sek	57,8 (57,2-58,3) [2,1]	59,0 (58,5-59,4) [1,9]	<0,0017
Prosječna brzina strujanja u aktivaciji (95% CI) [SD], cm/sek	62,1 (61,5-62,6) [2,1]	63,6 (63,2-64,0) [1,5]	<0,0001
P-vrijednost**	<0,0001	<0,0001	
Relativni porast brzine strujanja - aktivacija/mirovanje (95% CI) [SD], %	7,5 (6,9-8,1) [2,2]	7,9 (7,2-8,6) [2,8]	

Kratice: fTCD – funkcijski transkranijски dopler, ACM – arterija cerebri medija, 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti, SD – standardna devijacija, BSKb – brzina strujanja krvi u mirovanju, BSKa – brzina strujanja u aktivaciji.

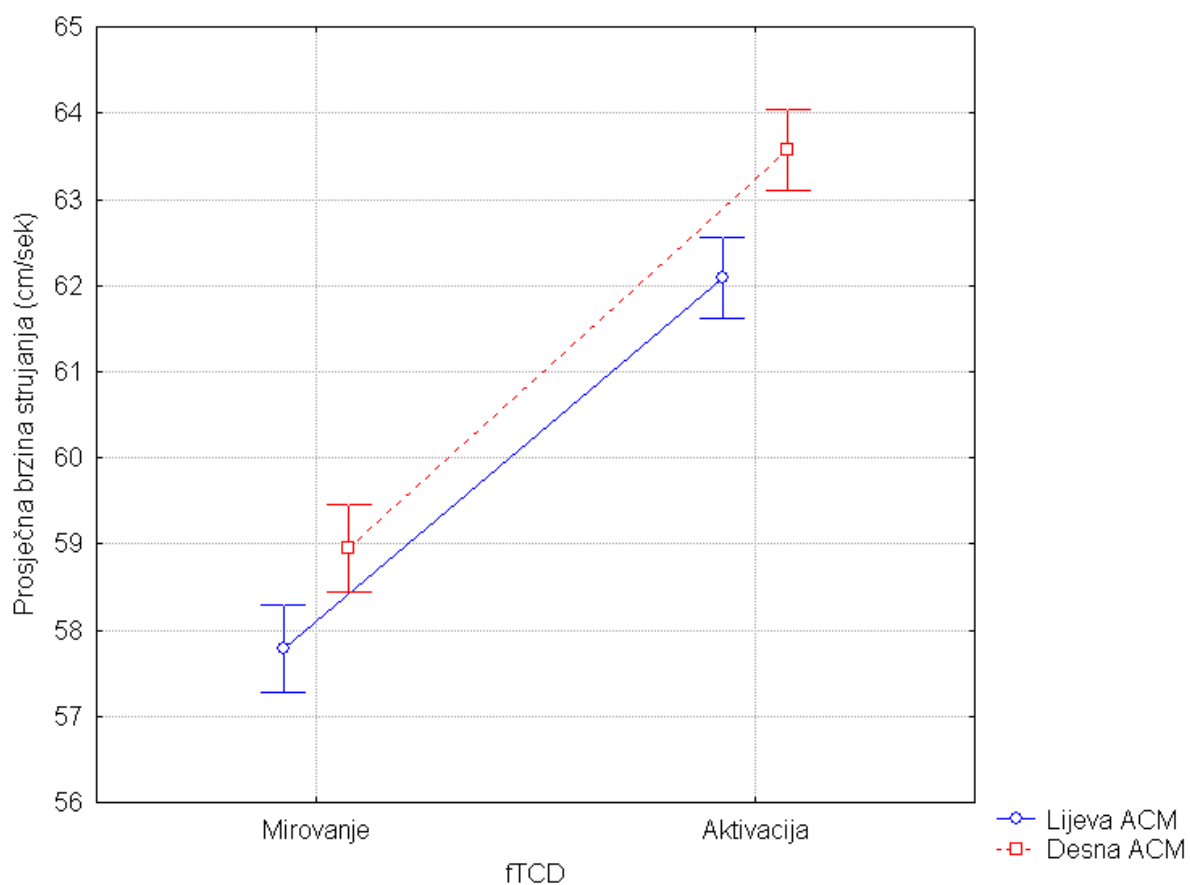
\*P-vrijednost za usporedbu lijeve i desne ACM, Studentov-t test.

\*\*P-vrijednost za usporedbu vrijednosti u mirovanju i aktivaciji, Studentov t-test za zavisne uzorke.

Relativni porast prosječne brzine strujanja izračunat za obje ACM korištenjem jednadžbe  $\Delta BSK = 100x(BSKa - BSKb / BSKb)$ .

Iz Tablice 2 i Slike 1 je vidljivo da postoji mala ali statistički značajna razlika u brzini strujanja krvi između lijeve i desne ACM u korist desne strane (57,8 : 59,0;  $P=0,0017$ ). Na obje strane je korištenjem fTCD-a utvrđen statistički značajni porast brzine strujanja krvi u aktivaciji u odnosu na brzinu strujanja u mirovanju uz relativni porast (SD) od 7,5% (2,2) u lijevoj ACM te 7,9% (2,8) u desnoj ACM ( $P<0,0001$  za obje strane).

Slika 1. Prosječne vrijednosti brzine strujanja u obje ACM mjerene fTCD-om u mirovanju te tijekom aktivacije (N=60)



Kratice: fTCD – funkcijski transkranijski dopler, ACM – arterija cerebri medija.

Vertikalni stupići prikazuju 95%-tne intervale pouzdanosti;  $P=0,0017$  i  $P<0,0001$  za usporedbu lijeve i desne ACM u mirovanju i aktivaciji, Studentov-t test;  $P<0,0001$  za usporedbu vrijednosti u mirovanju i aktivaciji za obje ACM, Studentov t-test za zavisne uzorke.



U Tablici 3 te na Slici 2 prikazane su semikvantitativne vrijednosti moždane perfuzije mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om područja od interesa u obje hemisfere u mirovanju te tijekom aktivacije, te relativni porast moždane perfuzije izračunat korištenjem jednadžbe  $\Delta P = 100x(\Delta Pa - \Delta Pb / \Delta Pb)$ .

Tablica 3. Prosječne vrijednosti moždane perfuzije u obje strane mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om u mirovanju te tijekom aktivacije, te relativni porast vrijednosti moždane perfuzije izračunat za obje strane (N=15)

	Lijeva strana	Desna strana	P-vrijednost*
Prosječna vrijednost moždane perfuzije u mirovanju (95% CI) [SD]	0,951 (0,939-0,964) [0,023]	0,956 (0,946-0,966) [0,017]	0,7009
Prosječna vrijednost moždane perfuzije u aktivaciji (95% CI) [SD]	0,970 (0,960-0,980) [0,018]	0,984 (0,975-0,993) [0,016]	0,2165
P-vrijednost**	<0,0001	<0,0001	
Relativni porast vrijednosti moždane perfuzije - aktivacija/mirovanje (95% CI) [SD], %	1,98 (1,43-2,53) [0,99]	2,94 (2,27-3,61) [1,21]	

Kratice:  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT - jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija tehnecij-99m-heksametil-propilen-amin-oksimom, 95% CI – 95%-tni interval pouzdanosti, SD – standardna devijacija, Pb – perfuzija u mirovanju, Pa – perfuzija u aktivaciji.

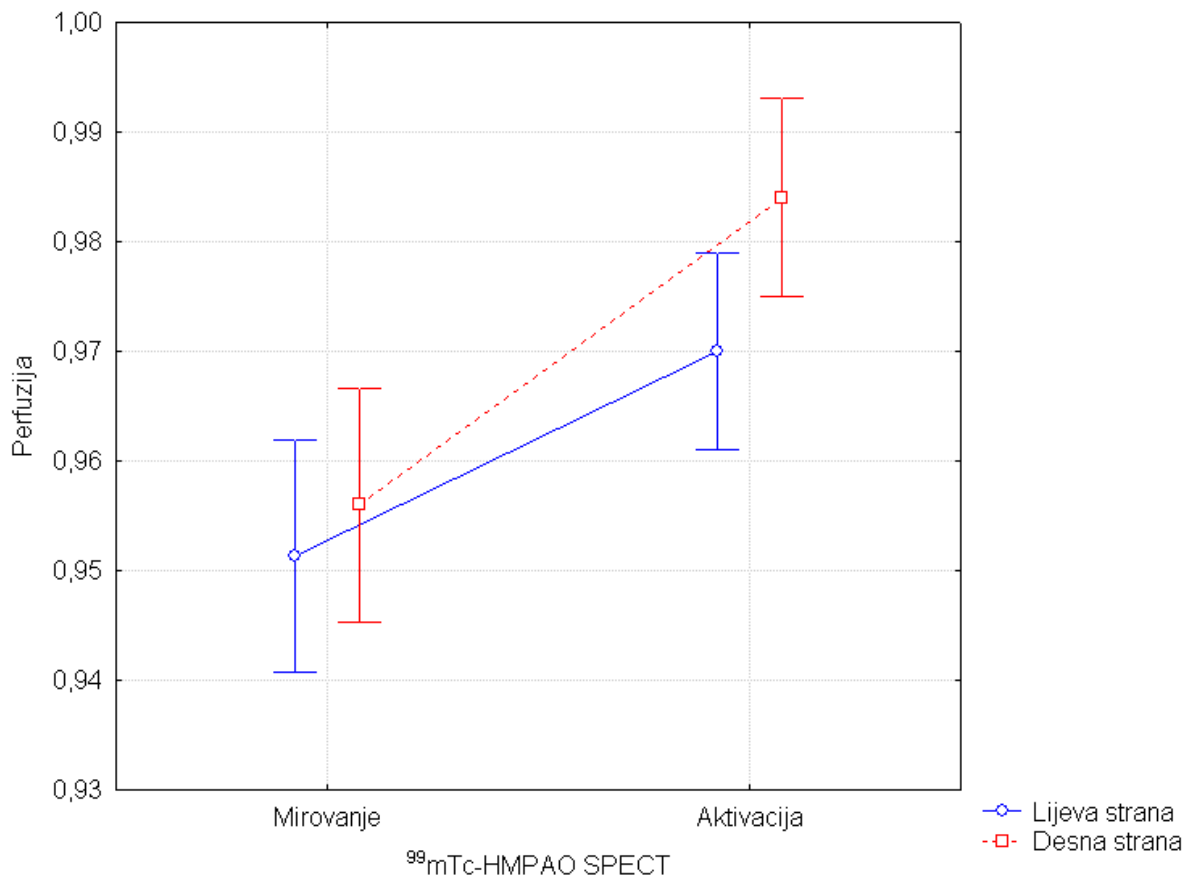
\*P-vrijednost za usporedbu lijeve i desne strane, Studentov-t test.

\*\*P-vrijednost za usporedbu vrijednosti u mirovanju i aktivaciji, Studentov t-test za zavisne uzorke.

Relativni porast perfuzije izračunat za obje strane korištenjem jednadžbe  $\Delta P = 100x(\Delta Pa - \Delta Pb / \Delta Pb)$ .

Iz Tablice 3 i Slike 2 je vidljivo da nije utvrđena statistički značajna razlika u moždanoj perfuziji između lijeve i desne strane (0,951 : 0,956;  $P=0,7009$ ). Na obje strane je korištenjem  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-a utvrđen statistički značajni porast perfuzije u aktivaciji u odnosu na perfuziju u mirovanju uz relativni porast (SD) od 1,98% (0,99) na lijevoj strani te 2,94% (1,21) na desnoj strani ( $P<0,0001$  za obje strane). Na lijevoj strani se intervali pouzdanosti za srednju vrijednost perfuzije u mirovanju i aktivaciji preklapaju dok to na desnoj strani nije slučaj.

Slika 2. Prosječne vrijednosti moždane perfuzije u obje strane mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om u mirovanju te tijekom aktivacije (N=15)



Kratice:  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT - jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija tehnecij-99m-heksametil-propilen-amin-oksimom.

Vertikalni stupići prikazuju 95%-tne intervale pouzdanosti;  $P=0,7009$  i  $P=0,2165$  za usporedbu lijeve i desne strane u mirovanju i aktivaciji, Studentov-t test;  $P<0,0001$  za usporedbu vrijednosti u mirovanju i aktivaciji za obje strane, Studentov t-test za zavisne uzorke.

**Korelacija promjena hemodinamskih parametara regionalnog moždanog protoka (brzine strujanja krvi /fTCD/ i regionalnih pokazatelja moždane perfuzije /SPECT/) tijekom kortikalne aktivacije**

U Tablici 4 prikazani su koeficijenti korelacije hemodinamskih parametara regionalnog moždanog protoka i to brzine strujanja krvi mjerene fTCD-om u lijevoj i desnoj ACM te regionalnih pokazatelja moždane perfuzije mjerenih <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-om.

Iz Tablice 4 je vidljivo da postoji visoka statistički značajna linearna upravo proporcionalna povezanost brzine strujanja krvi u obje ACM između stanja u mirovanju te aktivacije ( $r=0,8337$  i  $r=0,5944$ ;  $P<0,001$  za obje strane). Povezanost je još izraženija za moždanu perfuziju obostrano ( $r=0,9256$  i  $r=0,7687$ ;  $P<0,001$  za obje strane). Također je vidljivo da postoji značajna linearna obrnuto proporcionalna povezanost brzine strujanja krvi u obje ACM između stanja u mirovanju te relativne promjene brzine strujanja krvi (u aktivaciji u odnosu na mirovanje) ( $r=-0,3925$  i  $r=-0,6752$ ;  $P<0,01$  i  $P<0,001$ ; lijevo i desno). Usporedivi koeficijenti korelacije dobiveni su i za odnos perfuzije u mirovanju te relativne promjene perfuzije (u aktivaciji u odnosu na mirovanje) lijevo ( $r=-0,7021$ ;  $P<0,001$ ) i desno ( $r=-0,4521$ ;  $P=0,091$ ), no korelacijski koeficijent za desnu stranu nije statistički značajan.

Iz Tablice 4 i Slike 3 je vidljivo da je jedina statistički značajna povezanost između parametara brzine strujanja krvi mjerene fTCD-om u lijevoj i desnoj ACM te regionalnih pokazatelja moždane perfuzije mjerenih <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-om dobivena za odnos brzine strujanja krvi u desnoj ACM u aktivaciji i relativne promjene (u aktivaciji u odnosu na mirovanje) perfuzije desne strane ( $r=0,5608$ ;  $P=0,030$ ) uz koeficijent determinacije  $r^2=0,3154$ .

Tablica 4. Koeficijenti korelacije hemodinamskih parametara regionalnog moždanog protoka i to brzine strujanja krvi mjerene fTCD-om (N=60) u lijevoj i desnoj ACM te regionalnih pokazatelja moždane perfuzije mjerenih <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-om (N=15)

	FTCD_L_B	FTCD_L_A	RTCD_L	FTCD_R_B	FTCD_R_A	RTCD_D	SPEC_L_B	SPEC_L_A	RSPEC_L	SPEC_R_B	SPEC_R_A
FTCD_L_B											
FTCD_L_A	0,83371 <sup>#</sup>										
RTCD_L	-0,39248**	0,18045									
FTCD_R_B	0,45194 <sup>#</sup>	0,45545 <sup>#</sup>	-0,05261								
FTCD_R_A	0,31174*	0,39582**	0,09851	0,59435 <sup>#</sup>							
RTCD_D	-0,26462*	-0,19048	0,15642	-0,67516 <sup>#</sup>	0,19144						
SPEC_L_B	0,05139	-0,02049	-0,07550	-0,30756	-0,22130	0,19839					
SPEC_L_A	0,10181	0,09057	-0,00773	-0,27398	-0,25687	0,14678	0,92559 <sup>#</sup>				
RSPEC_L	0,05671	0,21557	0,17446	0,22338	0,05708	-0,19607	-0,70212 <sup>#</sup>	-0,38053			
SPEC_R_B	0,11169	-0,22977	-0,36755	-0,10331	-0,31701	-0,05172	0,21601	0,11687	-0,32175		
SPEC_R_A	0,13950	-0,15024	-0,31095	-0,18771	0,05557	0,22190	0,04236	-0,07376	-0,24983	0,76866 <sup>#</sup>	
RSPEC_D	0,02623	0,14395	0,12814	-0,09793	0,56084*	0,38217	-0,27420	-0,28356	0,14710	-0,45213	0,22292

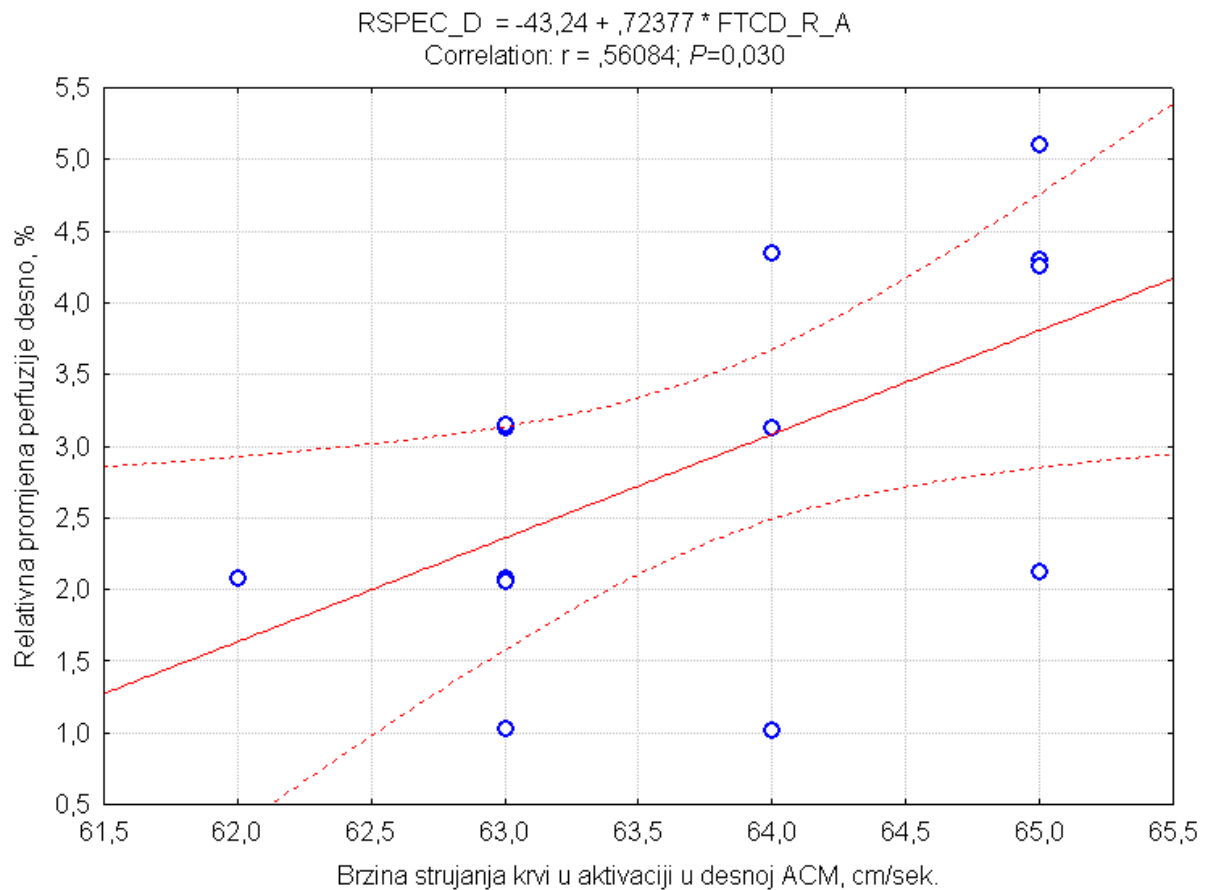
Kratice: FTCD\_L\_B – fTCD lijeve ACM u mirovanju, FTCD\_L\_A - fTCD lijeve ACM u aktivaciji, RTCD\_L – relativna promjena u lijevoj ACM, FTCD\_R\_B – fTCD desne ACM u mirovanju, FTCD\_R\_A – fTCD desne ACM u aktivaciji, RTCD\_D – relativna promjena u desnoj ACM, SPEC\_L\_B – moždana perfuzija lijevo u mirovanju, SPEC\_L\_A – moždana perfuzija lijevo u aktivaciji, RSPEC\_L – relativna promjena moždane perfuzije lijevo, SPEC\_R\_B – moždana perfuzija desno u mirovanju, SPEC\_R\_A – moždana perfuzija desno u aktivaciji, RSPEC\_D – relativna promjena moždane perfuzije desno.

\* $P < 0,05$ .

\*\* $P < 0,01$ .

<sup>#</sup>  $P < 0,001$ .

Slika 3. Dijagram raspršenja odnosa brzine strujanja krvi u desnoj ACM u aktivaciji mjerenoj fTCD-om i relativne promjene (u aktivaciji u odnosu na mirovanje) perfuzije desne strane mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om (N=15)



Kratice: fTCD – funkcijski transkranijiski dopler, ACM – arterija cerebri medija,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT - jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija tehnecij-99m-heksametil-propilen-amin-oksimom, RSPEC\_D – relativna promjena moždane perfuzije desno, FTCD\_R\_A – fTCD desne ACM u aktivaciji.

Puna crta predstavlja pravac linearne regresije. Isprekidane crte predstavljaju 95% interval pouzdanosti.

## Procjena interhemisfernih razlika tijekom aktivacije

Iz ranije iznesenih podataka (Tablica 2, Slika 1) vidljivo je da postoje statistički značajne razlike u brzini strujanja u lijevoj i desnoj ACM mjerene fTCD-om kako u mirovanju tako i u aktivaciji. Relativni porast prosječne (SD) brzine strujanja podjednak je na lijevoj i desnoj strani (7,5% [2,2] u lijevoj ACM te 7,9% [2,8] u desnoj ACM;  $P=0,3328$ ) i nije statistički značajan iako je u desnoj ACM nešto veći nego u lijevoj. Analiza varijance za ponovljena mjerenja uz stranu kao nezavisnu varijablu pokazala je iste rezultate ( $F=1,5382$ ;  $P=0,2174$ ). Također postoji statistički značajna linearna povezanost između brzine strujanja u aktivaciji između lijeve i desne ACM ( $r=0,3958$ ;  $P<0,01$ ; Tablica 4), ali ne i za relativni porast brzine strujanja između lijeve i desne strane ( $r=0,1564$ ;  $P=0,233$ ).

Prosječno (95% CI) utvrđena razlika u relativnom porastu brzine strujanja krvi u desnoj ACM u odnosu na lijevu ACM iznosila je 0,42% (-0,44 do 1,28).

Za razliku od fTCD-a, vrijednosti perfuzije mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om pokazuju statistički značajnu razliku u relativnom porastu perfuzije (SD) na lijevoj i desnoj strani (1,98% [0,99] na lijevoj strani te 2,94% [1,21] na desnoj strani;  $P=0,0225$ ) usprkos tome što ne pokazuju statistički značajne razlike perfuzije na lijevoj i desnoj strani u mirovanju i aktivaciji (Tablica 3, Slika 2). Analiza varijance za ponovljena mjerenja uz stranu kao nezavisnu varijablu pokazala je iste rezultate ( $F=6,0708$ ;  $P=0,0202$ ).

Prosječno (95% CI) utvrđena razlika u relativnom porastu perfuzije na desnoj strani u odnosu na lijevu stranu iznosila je 0,96% (0,16-1,76), a razlika veća od donje granice intervala pouzdanosti ( $>0,16\%$ ) na desnoj strani utvrđena je u 9 (od 15) ispitanika.

## **Procjena utjecaja životne dobi i spola ispitanika na relativne promjene moždanog protoka tijekom kortikalne aktivacije**

Nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i ispitivanih parametara: brzine strujanja krvi u lijevoj i desnoj ACM u mirovanju i aktivnosti te relativne promjene brzine strujanja krvi u lijevoj i desnoj ACM mjerenih fTCD-om (N=60); te moždane perfuzije na lijevoj i desnoj strani u mirovanju i aktivnosti te relativne promjene moždane perfuzije na lijevoj i desnoj strani mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om (N=15). Koeficijenti korelacije su se kretali za fTCD kretali od  $r=-0,1218$  do  $r=0,1194$  ( $P>0,35$  za sve), a za SPECT od  $r=-0,3592$  do  $r=0,1541$  ( $P>0,18$  za sve).

U Tablici 5 prikazane su vrijednosti hemodinamskih parametara regionalnog moždanog protoka i to brzine strujanja krvi mjerene fTCD-om u lijevoj i desnoj ACM u mirovanju i aktivnosti i relativna promjena brzine strujanja krvi u lijevoj i desnoj ACM te regionalnih pokazatelja moždane perfuzije mjerenih  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om na lijevoj i desnoj strani u mirovanju i aktivnosti i relativna promjena moždane perfuzije na lijevoj i desnoj strani u odnosu na spol ispitanika. Iz Tablice 5 je vidljivo da niti za jedan od mjerenih parametara nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena ( $P>0,10$  za sve parametre).

Tablica 5. Vrijednosti hemodinamskih parametara regionalnog moždanog protoka i to brzine strujanja krvi mjerene fTCD-om u lijevoj i desnoj ACM u mirovanju i aktivnosti i relativna promjena brzine strujanja krvi u lijevoj i desnoj ACM (N=60) te regionalnih pokazatelja moždane perfuzije mjerenih <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-om (N=15) na lijevoj i desnoj strani u mirovanju i aktivnosti i relativna promjena moždane perfuzije na lijevoj i desnoj strani u odnosu na spol ispitanika

Parametar	Muškarci (N=32)	Žene (N=28)	P-vrijednost*
FTCD_L_B, SV (95% CI) [SD], cm/sek	57,8 (57,0-58,6) [2,3]	57,8 (57,0-58,5) [1,9]	0,9935
FTCD_L_A, SV (95% CI) [SD], cm/sek	62,2 (61,5-63,0) [2,1]	61,9 (61,1-62,7) [2,1]	0,5979
RTCD_L, SV (95% CI) [SD], %	7,73 (6,83-8,62) [2,48]	7,18 (6,44-7,93) [1,92]	0,3531
FTCD_R_B, SV (95% CI) [SD], cm/sek	58,9 (58,2-59,6) [1,9]	59,0 (58,3-59,8) [1,9]	0,7444
FTCD_R_A, SV (95% CI) [SD], cm/sek	63,8 (63,2-64,3) [1,5]	63,3 (62,7-63,9) [1,5]	0,2429
RTCD_D, SV (95% CI) [SD], %	8,39 (7,37-9,42) [2,83]	7,32 (6,25-8,39) [2,76]	0,1434
	Muškarci (N=7)	Žene (N=8)	
SPEC_L_B, SV (95% CI) [SD]	0,941 (0,922-0,961) [0,021]	0,960 (0,942-0,978) [0,021]	0,1155
SPEC_L_A, SV (95% CI) [SD]	0,963 (0,948-0,978) [0,016]	0,976 (0,961-0,991) [0,017]	0,1506
RSPEC_L, SV (95% CI) [SD], %	2,29 (1,37-3,21) [1,00]	1,70 (0,90-2,51) [0,96]	0,2686
SPEC_R_B, SV (95% CI) [SD]	0,954 (0,932-0,977) [0,024]	0,958 (0,950-0,965) [0,009]	0,7328
SPEC_R_A, SV (95% CI) [SD]	0,986 (0,965-1,006) [0,022]	0,983 (0,974-0,991) [0,010]	0,7195
RSPEC_D, SV (95% CI) [SD], %	3,31 (1,77-4,85) [1,67]	2,61 (2,14-3,08) [0,56]	0,2808



Kratice: FTCD\_L\_B – fTCD lijeve ACM u mirovanju, FTCD\_L\_A - fTCD lijeve ACM u aktivaciji, RTCD\_L – relativna promjena u lijevoj ACM, FTCD\_R\_B – fTCD desne ACM u mirovanju, FTCD\_R\_A – fTCD desne ACM u aktivaciji, RTCD\_D – relativna promjena u desnoj ACM, SPEC\_L\_B – moždana perfuzija lijevo u mirovanju, SPEC\_L\_A – moždana perfuzija lijevo u aktivaciji, RSPEC\_L – relativna promjena moždane perfuzije lijevo, SPEC\_R\_B – moždana perfuzija desno u mirovanju, SPEC\_R\_A – moždana perfuzija desno u aktivaciji, RSPEC\_D – relativna promjena moždane perfuzije desno.

\**P*-vrijednost za usporedbu po spolu, Studentov t-test.

## 5. RASPRAVA

Pouzdanost metode fTCD-a utvrđena je u dosadašnjim istraživanjima izravnom usporedbom s ostalim funkcionalnim metodama za procjenu moždanog protoka. Rezultati ispitivanja su pokazali da se fTCD i ostale metode za funkcionalni prikaz mozga mogu komplementarno primjenjivati u procjeni moždane aktivnosti.<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Prednost fTCD-a je praktičnost i ekonomska pristupačnost metode, neinvazivnost u odnosu na SPECT, fMRI, Wada test<sup>22-26</sup> te u odnosu na ostale metode koje su skupe, tehnički složene ili invazivne.

Funkcionalni TCD omogućava ispitivanje moždane cirkulacije tijekom ponavljanih ispitivanja; tehnika nije vremenski zahtjevna, što nadalje pridonosi većoj reproducibilnosti metode. SPECT ima dobru prostornu rezoluciju i omogućava anatomsku lokalizaciju funkcionalno aktiviranih kortikalnih područja koje opskrbljuje određena krvna žila, što je pak jedan od nedostataka fTCD-a.<sup>3</sup>

Brzina strujanja krvi se mjeri pomoću fTCD-a u bazalnim arterijama ali porast brzine u malim krvožilnim ograncima što opskrbljuju mala kortikalna polja ne mogu se uvijek detektirati. Stoga ne mora doći do vidljivog ili za detekciju osjetljivog ukupnog porasta brzine strujanja krvi u većim bazalnim arterijama.

Regionalna aktivacija manjih skupina neurona koja se može prikazati tehnikama SPECT, fMRI ili PET, ne mora biti zabilježena kao značajni porast u BSK tijekom fTCD ispitivanja. Međutim, dosadašnja brojna istraživanja su pokazala da je fTCD pouzdana (uz odgovarajuća ograničenja) i osjetljiva metoda za mjerenje selektivne moždane aktivacije, uz znatno bolju vremensku rezoluciju u odnosu na ostale metode.<sup>1,2,3</sup>

U ovo ispitivanje je bilo uključeno 60 zdravih ispitanika (32 muškarca i 28 žena) u srednjoj životnoj dobi od 23-44 godine koji su podvrgnuti testiranju fTCD-a, obostrano u mirovanju te tijekom moždane aktivacije. U dosadašnjim fTCD istraživanjima nisu zabilježene statistički značajne razlike s obzirom na spol ispitanika, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Rezultati ostalih fTCD istraživanja pokazuju da starija životna dob smanjuje brzinu strujanja krvi u moždanim arterijama, što se objašnjava slabijim fiziološkim odgovorom mehanizma prilagodbe moždanih krvnih žila na promjene u regionalnom moždanom protoku.

Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i ispitivanih parametara: BSK u lijevoj i desnoj ACM u mirovanju i aktivnosti te relativne promjene BSK u lijevoj i desnoj ACM mjerenih fTCD-om (N=60); koeficijenti korelacije za fTCD su se kretali od  $r=-0,1218$  do  $r=0,1194$  ( $P>0,35$  za sve).

Ispitivanja moždane perfuzije metodom SPECT zabilježila su razlike prema dobi i spolu ispitanika. Li i suradnici<sup>48</sup> su ispitivali razlike u moždanoj perfuziji između spolova, u grupi od 40 zdravih muškaraca i žena (dešnjaka) pomoću <sup>99m</sup>Tc-EDC SPECT, nakon korekcije učinka parcijalnog volumena (engl. partial volume effects, PVEs). Korekcija PVE se izvršila MRI mjerenjem volumena sive tvari. Statističko parametrijsko mapiranje je korišteno za analizu prikaza rCBF. Rezultati su pokazali povećani rCBF u lijevom donjem frontalnom i srednjem temporalnom girusu te u oba srednja temporalna girusa kod žena, a u muškaraca porast rCBF je zabilježen lijevom gornjem frontalnom girusu, desnom medijalnom frontalnom i desnom gornjem parijetalnom girusu, desnom postcentralnom girusu te u desnom cerebelumu. Rezultati su pokazali značajne razlike u rCBF između spolova.

Inoue i suradnici <sup>91</sup> su ispitivali utjecaj životne dobi i spola ispitanika na moždanu perfuziju, pomoću SPECT-a s radiofarmacima <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (45 ispitanika) i <sup>99m</sup>Tc-EDC (39 ispitanika), u grupi muškaraca i žena, različite životne dobi. U HMPAO-grupi prikazan je porast perfuzije u desnom prednjem frontalnom režnju s progresijom dobi, a u EDC-grupi prikazana je bilateralno smanjena perfuzija u cingularnom korteksu, s progresijom dobi ispitanika. Ispitivanje je pokazalo da životna dob može utjecati na moždanu perfuziju, te da prikaz moždane perfuzije ovisi o primjeni vrste radiofarmaka.

U ovom istraživanju petnaest ispitanika (7 muškaraca i 8 žena) u dobi od 24-36 godina podvrgnuto je testiranju <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-a u mirovanju te tijekom moždane aktivacije. Nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i ispitivanih parametara: moždane perfuzije na lijevoj i desnoj strani u mirovanju i u aktivnosti te relativne promjene moždane perfuzije na lijevoj i desnoj strani mjerene <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT-om (N=15). Koeficijenti korelacije su se kretali za SPECT od  $r=-0,3592$  do  $r=0,1541$  ( $P>0,18$  za sve). Nepostojanje povezanosti između moždane perfuzije u odnosu na dob za SPECT tijekom mirovanja i u aktivaciji može se obrazložiti malom veličinom ispitivanog uzorka (statistički značajna razlika bi se dobila ukoliko bi intervali pouzdanosti bili manji). Niti za jednu od metoda nije utvrđena ovisnost rezultata o dobi ispitanika niti je utvrđena razlika ovisno o spolu za mjerenja izvršena u mirovanju i u aktivaciji. Nije utvrđena niti ovisnost rezultata bez obzira na stranu mjerenja (lijeva ili desna) ( $P>0,05$ ), niti je utvrđena razlika u distribuciji prema spolu između osnovne grupe ispitanika i podgrupe podvrgnute SPECT-u ( $P=0,6787$ ). Nadalje, nije utvrđena razlika u distribuciji prema dobi ispitanika kako između osnovne grupe ispitanika i podgrupe podvrgnute SPECT-u ( $P=0,6688$ ) tako niti među podskupinama prema spolu (za sve usporedbe  $P>0,05$ ).

Dosadašnja istraživanja moždane aktivacije potvrdila su povezanost kognitivne aktivnosti, povećanog moždanog protoka i metabolizma te pokazala da se različite metode za funkcionalni prikaz mozga mogu komplementarno upotrebljavati. Rezultati fTCD su dokazali da se brzina strujanja krvi u moždanim arterijama povećava tijekom moždane aktivacije u odnosu na razdoblja mirovanja, a usporedba fTCD-a i ostalih metoda potvrđuje da promjene brzina strujanja krvi odražavaju promjene u regionalnom moždanom protoku.

Kelly i suradnici<sup>39</sup> su mjerili promjene moždanog protoka u obje ACM; ACA i ACP tijekom video-igre i aritmetičkog zadatka u grupi od dvadeset i jednog zdravog ispitanika pomoću fTCD-a. Zabilježen je porast BSK u svim moždanim arterijama tijekom aktivacije u odnosu na razdoblja mirovanja. Tijekom video-igre zabilježen je porast BSK u obje ACM ( $t=2.6$ ,  $p=0.02$  u lijevoj ACM;  $t=3.3$ ,  $p=0.004$  u desnoj ACM) te porast BSK u lijevoj ACP ( $t=2.2$ ,  $p=0.0049$ ) u odnosu na ipsilateralnu ACA. Selektivna aktivacija je bila najuočljivija u desnoj ACM, s većim stupnjem aktivacija u odnosu na desnu ACP ( $t=2.8$ ,  $p=0.013$ ). Nije zabilježena statistički značajna razlika između lijeve i desne ACM, ali uočena je tendencija prema većoj BSK u desnoj ACM ( $t=1.7$ ,  $p=0.098$ ). Rezultati su pokazali korelaciju selektivnih promjena moždane hemodinamike s kognitivnom aktivnosti.

Vingerhoets i Stoobant<sup>42</sup> su mjerili promjene BSK u obje ACM metodom fTCD u grupi od 90 zdravih dešnjaka, tijekom 13 kognitivnih zadataka (5 verbalnih i 8 vidno-prostornih). Svi zadaci su izazvali značajan porast BSK u obje ACM u odnosu na razdoblja mirovanja. Verbalni zadaci su izazvali značajan porast protoka u lijevoj ACM, a vidno-prostorni zadaci značajan porast protoka u desnoj ACM. Najveći porast brzine strujanja krvi zabilježen u desnoj ACM tijekom izvođenja zadataka s kombinacijom elemenata vidno-prostorne pozornosti i vidno-motoričke manipulacije (kompjuterska igra i 3D slagalica). Stariji ispitanici ( $>50$  g.) su pokazali veći porast BSK ali životna dob nije utjecala na stupanj lateralizacije. Spol ili kvaliteta izvođenja nisu pokazali značajni učinak na promjene BSK. Rezultati istraživanja su pokazali da fTCD može poslužiti kao neinvazivna metoda u određivanju selektivne kognitivne aktivnosti.

Schmidt i suradnici<sup>24</sup> su usporedili fTCD i fMRI tijekom vidno-prostornog zadatka u grupi od 14 zdravih ispitanika-dešnjaka. Rezultati fTCD su pokazali statistički značajan porast BSK u desnoj ACM, a fMRI bilateralnu aktivaciju gornjih parijetalnih režnjeva s tendencijom veće aktivacije desne moždane hemisfere. Statistička analiza podataka (t-test) je pokazala značajan porast BSK u desnoj ACM ( $111.3 \pm 7.0\%$ ;  $p < 0.05$ ) u odnosu na lijevu ACM ( $107.1 \pm 6.1\%$ ;  $p < 0.05$ ). Rezultati fMRI su pokazali bilateralnu aktivaciju gornjeg parijetalnog režnja (Brodmann 7) s desno/lijevim omjerom od 1.95. Ispitivanje je pokazalo korelaciju rezultata fTCD i fMRI u određivanju desnostrane hemodinamske lateralizacije za vidno-prostorne funkcije te korelaciju rezultata u odnosu na spol. Rezultati fTCD-a su pokazali značajniju aktivaciju desne moždane hemisfere u muškaraca što je odgovaralo nalazu fMRI.

Deppe i suradnici<sup>25</sup> su mjerili promjene brzine strujanja krvi u obje ACM (fTCD) i promjene u regionalnom moždanom protoku (fMRI) tijekom govornog zadatka (stvaranje riječi) u grupi od 13 ispitanika. U obje metode određen je indeks lateralizacije; u fMRI definiran kao razlika aktiviranih voksela u obje hemisfere a u fTCD-u kao razlika u porastu BSK u obje hemisfere. Ispitivanje je pokazalo da porast BSK u obje ACM linearno korelira s povećanim regionalnim moždanim protokom a indeksi lateralizacije su pokazali značajnu korelaciju ( $r=0.95$ ;  $p < 0.0001$ ) u obje metode. Autori su zaključili da se obje metode mogu komplementarno primjenjivati za procjenu hemisferne dominacije za funkcije govora.

Knecht, Deppe, Ebner i suradnici<sup>26</sup> su usporedili fTCD i Wada test za procjenu govorne dominantnosti moždanih hemisfera u prekirurškoj evaluaciji 19 bolesnika s epilepsijom. U 13 ispitanika, Wada testom je utvrđena lijevostrana dominantnost, a u preostalih 6 ispitanika desnostrana dominantnost za funkcije govora. Kontinuirano mjerenje BSK u obje ACM, metodom fTCD tijekom izgovaranja riječi, pokazalo je značajnu korelaciju rezultata s Wada testom u određivanju moždane dominantnosti za funkcije govora ( $r=0.92$ ,  $p < 0.0001$ ).

Uzuner i suradnici<sup>90</sup> su usporedili fTCD i 99mTc-eksametazim-SPECT tijekom vidne stimulacije u grupi od devet dešnjaka. Rezultati istraživanja su pokazali značajan porast BSK u obje ACP ( $35.2 \pm 2.3$  cm/s;  $p < 0.001$ ) bez značajne interhemisferne razlike. Rezultati SPECT-a su pokazali značajan porast perfuzije u oba okcipitalna režnja ( $24.9 \pm 4.8$  cm/s,  $p < 0.01$ ). Potvrđena je pozitivna korelacija između promjena BSK i perfuzije u obje moždane hemisfere ( $r = 0.833$ ;  $p < 0.01$ ). Istraživanje je potvrdilo da bilateralno fTCD snimanje BSK u ACP omogućava kvantitativnu procjenu evociranog moždanog proroka tijekom vidne stimulacije.

U ovom istraživanju, usporedba fTCD i SPECT je pokazala da su obje metode mjerenja dovoljno osjetljive za mjerenje moždane aktivacije, tj. korištenjem obje metode utvrđen je statistički značajan porast moždane perfuzije obostrano u aktivnosti u odnosu na mirovanje ( $p < 0.0001$ ). Utvrđena je visoka statistički značajna linearna upravo proporcionalna povezanost brzine strujanja krvi u obje ACM između stanja u mirovanju te aktivacije ( $r = 0,8337$  i  $r = 0,5944$ ;  $P < 0,001$  za obje strane). Povezanost je još izraženija za moždanu perfuziju obostrano ( $r = 0,9256$  i  $r = 0,7687$ ;  $P < 0,001$  za obje strane).

Utvrđene su statistički značajne razlike u brzini strujanja u lijevoj i desnoj ACM mjerene fTCD-om kako u mirovanju tako i u aktivaciji. Relativni porast prosječne (SD) brzine strujanja podjednak je na lijevoj i desnoj strani (7,5% [2,2] u lijevoj ACM te 7,9% [2,8] u desnoj ACM;  $P = 0,3328$ ) i nije statistički značajan iako je u desnoj ACM nešto veći nego u lijevoj. Analiza varijance za ponovljena mjerenja uz stranu kao nezavisnu varijablu pokazala je iste rezultate ( $F = 1,5382$ ;  $P = 0,2174$ ).

Također postoji statistički značajna linearna povezanost između brzine strujanja u aktivaciji između lijeve i desne ACM ( $r = 0,3958$ ;  $P < 0,01$ ; Tablica 4), ali ne i za relativni porast brzine strujanja između lijeve i desne strane ( $r = 0,1564$ ;  $P = 0,233$ ). Prosječno (95% CI) utvrđena razlika u relativnom porastu brzine strujanja krvi u desnoj ACM u odnosu na lijevu ACM iznosila je 0,42% (-0,44 do 1,28).

Utvrđeno je da postoji značajna linearna obrnuto proporcionalna povezanost brzine strujanja krvi u obje ACM između stanja u mirovanju te relativne promjene brzine strujanja krvi (u aktivaciji u odnosu na mirovanje) ( $r=-0,3925$  i  $r=-0,6752$ ;  $P<0,01$  i  $P<0,001$ ; lijevo i desno). Usporedivi koeficijenti korelacije dobiveni su i za odnos perfuzije u mirovanju te relativne promjene perfuzije (u aktivaciji u odnosu na mirovanje) lijevo ( $r=-0,7021$ ;  $P<0,001$ ) i desno ( $r=-0,4521$ ;  $P=0,091$ ), no korelacijski koeficijent za desnu stranu nije statistički značajan.

Korelacija vrijednosti u mirovanju te nakon aktivacije pokazala je obrnuto proporcionalnu povezanost što pokazuje slijedeće: što je veća vrijednost u mirovanju to je manji relativni porast u aktivaciji. Veća vrijednost u mirovanju je bliža razini ustaljenih vrijednosti BSK koje su tijekom aktivacije kontinuirano veće od onih u mirovanju, tzv. plato; pa je logično da je veća vrijednost u mirovanju vezana uz manju vrijednost promjene. Moguće objašnjenje navedenog je da su različiti psihološki čimbenici i utjecaj okoliša ili izbor aktivacijskog modela mogli utjecati na uvjete mjerenja u mirovanju npr. emocionalni status ispitanika, sposobnost koncentracije tijekom izvršavanja zadatka, faktori motivacije, anksioznost, anticipacija zadatka.

Za razliku od fTCD-a, vrijednosti perfuzije mjerene  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om pokazuju statistički značajnu razliku u relativnom porastu perfuzije (SD) na lijevoj i desnoj strani (1,98% [0,99] na lijevoj strani te 2,94% [1,21] na desnoj strani;  $P=0,0225$ ) usprkos tome što ne pokazuju statistički značajne razlike perfuzije na lijevoj i desnoj strani u mirovanju i aktivaciji. Analiza varijance za ponovljena mjerenja uz stranu kao nezavisnu varijablu pokazala je iste rezultate ( $F=6,0708$ ;  $P=0,0202$ ). Prosječno (95% CI) utvrđena razlika u relativnom porastu perfuzije na desnoj strani u odnosu na lijevu stranu iznosila je 0,96% (0,16-1,76), a razlika veća od donje granice intervala pouzdanosti ( $>0,16\%$ ) na desnoj strani utvrđena je u 9 (od 15) ispitanika.



Zabilježeni porast perfuzije u 9 ispitanika je u skladu s pretpostavkom da su aktivirana kortikalna područja zadužena za analizu vidno-prostornih funkcija uključenih u aktivacijski model smještena u desnoj moždanoj hemisferi jer su svi ispitanici bili dešnjaci. U preostalih 6 ispitanika, izostanak relativnog porasta perfuzije na desnoj strani moguće je je objasniti nedostatnim određivanjem dominantne strane tj. moguće je da su ispitanici bili ambideksteri.

Dosadašnja ispitivanja moždane perfuzije tijekom moždane aktivacije također su pokazala povezanost između kortikalne aktivnosti i aktivacijskog modela. Marshall i suradnici<sup>19</sup> su ispitivali moždanu aktivaciju tijekom vidno-prostornog zadatka s elementima održavanja pozornosti, u grupi od 9 zdravih dešnjaka, pomoću <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT. Rezultati ispitivanja su pokazali povećani regionalni moždani protok u desnom prefrontalnom korteksu, inzuli i gornjem temporalnom režnju u asocijativnim vidnim regijama te aktivaciju desne moždane hemisfere za vidno-prostorne funkcije.

Borbely i suradnici<sup>43</sup> su usporedili rezultate fTCD i SPECT-a tijekom govorne aktivacije u grupi od 17 ispitanika (15 dešnjaka, 2 ljevaka) u preoperativnoj obradi zbog epilepsije ili A-V malformacije. Provedena su fTCD i SPECT ispitivanja, tijekom razdoblja mirovanja i tijekom govorne aktivacije. Svi ispitanici, osim 2 ljevaka, su pokazali značajni porast rCBF u lijevom stražnjem donjem frontalnom korteksu i u kontralateralnom cerebelumu. Rezultati SPECT-a i fTCD-a su pokazali korelaciju za određivanje funkcije govora (kappa koeficijent=1) te ukazali na mogućnost primjene SPECT u procjeni hemisferne dominantnosti, ukoliko fMRI i PET nisu dostupni za procjenu govorne dominantnosti moždanih hemisfera.

U ovom istraživanju je utvrđena značajna (upravo proporcionalna) povezanost rezultata izmjerenih u aktivaciji s rezultatom u mirovanju za odgovarajuću stranu i metodu mjerenja ( $P < 0,001$  za sve) uz značajnu (ali obrnuto proporcionalnu) povezanost s relativnom promjenom (aktivacija u odnosu na mirovanje) ( $P < 0,001$  za sve osim desnu stranu mjerenu SPECT-om) što pokazuje da postoji određeni gornji plato tijekom aktivacije te da je isti dosegnut tijekom aktivacije odnosno znači da je aktivacijski model dobro odabran. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je za SPECT utvrđena odgovarajuća prostorna rezolucija koja pokazuje značajnu razliku u odnosu aktivacije lijeve i desne moždane hemisfere ( $p = 0,022$ ), u odnosu na fTCD.

Moguće objašnjenje rezultata usporedbe obje metode s obzirom na prostornu rezoluciju je da SPECT mjeri izravno mjesto aktivacije dok fTCD uzima da je promjer ciljne žile u aktivaciji nepromijenjen (razlika je 1% za desnu u odnosu na lijevu stranu). Vrlo mala promjena (selektivna vazodilatacija) u promjeru ciljne žile smanjuje maksimalnu brzinu protoka krvi, time i prostornu rezoluciju (perfuzija je veća uz istu brzinu zbog smanjenog otpora strujanju krvi uz isti gradijent tlaka i to na treću potenciju). Perfuzija moždanog tkiva ne mora nužno korelirati s krvnim protokom u proksimalnijim dijelovima bazalnih arterija jer fTCD daje podatke o brzini strujanja krvi u moždanim arterijama a ne određuje apsolutne vrijednosti brzina moždanog protoka. Pod pretpostavkom da se promjer ACM i perfuzijski teritorij ne mijenjaju značajno pod tijekom aktivacije, relativne promjene u brzini strujanja krvi koreliraju s relativnim promjenama u regionalnom moždanom krvotoku.

Samo za po jedan od parametara (brzina strujanja krvi u desnoj ACM u aktivaciji mjerena fTCD-om i relativna promjena [u aktivaciji u odnosu na mirovanje] perfuzije desne strane mjerena  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om) utvrđena je statistički značajna povezanost između dviju metoda mjerenja ( $r = 0,5608$ ;  $P = 0,030$ ; koeficijent determinacije  $r^2 = 0,3154$ ) što ukazuje da te dvije metode samo djelomično mjere iste karakteristike vezane uz aktivaciju određenog dijela mozga.

Na kraju, možemo zaključiti da su se obje metode mjerenja (fTCD i SPECT) pokazale dovoljno osjetljivima u mjerenju moždane aktivacije, odnosno korištenjem obje metode mjerenja utvrđen je statistički značajan porast moždane perfuzije obostrano u aktivnosti u odnosu na mirovanje ( $P < 0,0001$ ). Metoda fTCD-a se pokazala vrlo praktičnom (uz odgovarajuća ograničenja), pouzdanom, vremenski nezahtjevnom i ekonomski pristupačnom te osjetljivom metodom za mjerenje moždane aktivacije uz znatno bolju vremensku rezoluciju kojoj nažalost nedostaje odgovarajuća prostorna rezolucija koju posjeduje SPECT. Obzirom da je brzina strujanja krvi ovisna o volumenu koji prolazi kroz određeni promjer žile, nedostatak ove studije bi mogao biti nemogućnost mjerenja promjera obje ACM u mirovanju i aktivaciji (iako je u dosadašnjim fTCD istraživanjima prihvaćena pretpostavka o stalnosti promjera krvne žile i perfuzijskog teritorija). Promjena promjera krvne žile bi mogla utjecati na brzinu strujanja krvi i svojim povećanjem (selektivnom vazodilatacijom) smanjiti prostornu rezoluciju.

Izbor navedenih metoda ovisi o specifičnim obilježjima svake od njih te o uvjetima pojedinih medicinskih okruženja kao i o znanju i iskustvu ispitivača. Međutim, fTCD je jednostavnija i pristupačnija metoda u odnosu na ostale komplemetarne tehnike za prikaz mozga pa se stoga često koristi u primarnoj procjenu moždane hemodinamike.

Funkcionalni TCD omogućava trenutačnu procjenu hemodinamskog odgovora moždane cirkulacije, u stvarnom vremenu, tijekom kortikalne aktivnosti; ne koristi kontrastna sredstva a ispitanici nisu izloženi ionizacijskom zračenju. Nadalje, fTCD ne omogućava samo kvantitativno određivanje moždane aktivacije već i procjenu kognitivnog oštećenja koje nastaje kao posljedica cerebrovaskularne bolesti. Neinvazivnost i neškodljivost metode su osnovne prednosti metode što predstavlja dobar izbor pri ispitivanju djece i u osoba smanjene suradljivosti, a mjerenja se mogu učestalo ponavljati što je prikladno za monitoriranje bolesnika u uvjetima intenzivne skrbi. Korelacijom rezultata obje metode utvrđena je pouzdanost i osjetljivost metode fTCD te mogućnost primjene u neinvazivnom ispitivanju moždanog krvotoka tijekom kortikalne aktivacije.

## 6. ZAKLJUČCI

1) Obje metode mjerenja (fTCD i SPECT) pokazale su se dovoljno osjetljivima u mjerenju moždane aktivacije, odnosno korištenjem obje metode mjerenja utvrđen je statistički značajan porast moždane perfuzije obostrano u aktivnosti u odnosu na mirovanje ( $P < 0,0001$ ).

2) Niti za jednu od metoda nije utvrđena ovisnost rezultata o dobi ispitanika niti je utvrđena razlika ovisno o spolu za mjerenja u mirovanju te aktivaciji te bez obzira na stranu mjerenja (lijeva ili desna) ( $P > 0,05$ ).

3) Samo za po jedan od parametara (brzina strujanja krvi u desnoj ACM u aktivaciji mjerena fTCD-om i relativna promjena [u aktivaciji u odnosu na mirovanje] perfuzije desne strane mjerena  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om) utvrđena je statistički značajna povezanost između dvije metode mjerenja ( $r = 0,5608$ ;  $P = 0,030$ ; koeficijent determinacije  $r^2 = 0,3154$ ) što ukazuje da te dvije metode samo djelomično mjere iste karakteristike vezane uz aktivaciju određenog dijela mozga.

4) Jedino je za metodu SPECT utvrđena odgovarajuća prostorna rezolucija koja pokazuje značajnu razliku u odnosu aktivacije lijeve i desne hemisfere ( $P = 0,022$ ).

5) Utvrđena je značajna (upravo proporcionalna) povezanost rezultata izmjerenih u aktivaciji s rezultatom u mirovanju za odgovarajuću stranu i metodu mjerenja ( $P < 0,001$  za sve) uz značajnu (ali obrnuto proporcionalnu) povezanost s relativnom promjenom (aktivacija u odnosu na mirovanje) ( $P < 0,001$  za sve osim desnu stranu mjerenu SPECT-om) što pokazuje da postoji određeni gornji plato tijekom aktivacije i da je isti dosegnut tijekom aktivacije te da je aktivacijski stimulus dobro odabran.

6) Metoda fTCD-a se pokazala vrlo praktičnom (uz odgovarajuća ograničenja), jeftinom, vremenski nezahtjevnom i osjetljivom metodom za mjerenje moždane aktivacije uz znatno bolju vremensku rezoluciju kojoj nažalost nedostaje odgovarajuća prostorna rezolucija koju posjeduje SPECT.

7) Obzirom da je brzina strujanja krvi ovisna o volumenu koji prolazi kroz određeni promjer žile nedostatak je ove studije što nije mjeren promjer obje ACM u mirovanju i aktivaciji jer njegova promjena može utjecati na brzinu strujanja krvi te time svojim povećanjem (selektivnom vazodilatacijom) smanjiti prostornu rezoluciju.

## 7. SAŽETAK

U ovom istraživanju smo usporedili dvije različite metode za funkcionalni prikaz mozga tijekom moždane aktivacije, fTCD i SPECT, u svrhu prepoznavanja vrijednosti i primjene fTCD-a kao potpuno neinvazivne, jednostavne, pouzdane i pristupačne tehnike koja se može koristiti kao komplemetarna metoda SPECT-u u funkcionalnom prikazu mozga. Usporedbom obje metode naglašava se prednost fTCD-a s obzirom na neškodljivost i praktičnost metode. Metoda fTCD-a se pokazala vremenski nezahtjevnom i osjetljivom metodom za mjerenje moždane aktivacije, uz znatno bolju vremensku rezoluciju ali nedostatak odgovarajuće prostorne rezolucije koju posjeduje SPECT. U istraživanje je bilo uključeno 60 zdravih ispitanika-dešnjaka kod kojih je učinjeno bilateralno fTCD snimanje obje ACM tijekom razdoblja mirovanja i tijekom izvođenja složenog aktivacijskog modela s elementima vidno-prostorne dikriminacije, te izmjeren relativni porast BSK. U podgrupi od 15 ispitanika učinjen je SPECT pod istim uvjetima i izmjeren relativni porast moždane perfuzije. Statistički značajna povezanost između dviju metoda mjerenja ( $r=0,5608$ ;  $P=0,030$ ; koeficijent determinacije  $r^2=0,3154$ ) utvrđena je za po jedan od parametara: brzina strujanja krvi u desnoj ACM u aktivaciji mjerena fTCD-om i relativna promjena perfuzije desne strane mjerena  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT-om što ukazuje da te dvije metode samo djelomično mjere iste karakteristike vezane uz aktivaciju određenog dijela mozga. Utvrđena je značajna upravo proporcionalna povezanost rezultata izmjerenih u aktivaciji s rezultatom u mirovanju za odgovarajuću stranu i metodu mjerenja ( $P<0,001$  za sve) uz značajnu (ali obrnuto proporcionalnu) povezanost s relativnom promjenom (aktivacija u odnosu na mirovanje) ( $P<0,001$  za sve osim desnu stranu mjerenu SPECT-om) što pokazuje da postoji određeni gornji plato tijekom aktivacije te da je isti dosegnut tijekom aktivacije odnosno znači da je aktivacijski model dobro odabran. Obje metode mjerenja (fTCD i SPECT) pokazale su se dovoljno osjetljivima u mjerenju moždane aktivacije, odnosno korištenjem obje metode mjerenja utvrđen je statistički značajan porast moždanog protoka obostrano u aktivnosti u odnosu na mirovanje ( $P<0,0001$ ).

## 8. SUMMARY

The purpose of the study was cross-validation of Functional Transcranial Doppler (fTCD) with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) during complex activation paradigm in order to demonstrate that fTCD is non-invasive, reliable, easy-to-use, inexpensive method, which can be used as complementary tool in comparison with SPECT and other functional neuroimaging methods. Further on, fTCD is a practical and safe method in evaluation with SPECT which includes radiation exposure and is time-consuming. This study suggests that fTCD is sensitive method with high temporal resolution and can be used for detecting brain activation. Bilateral continuous middle cerebral artery (MCA) monitoring of 60 healthy, right-handed subjects with fTCD was performed while the subjects underwent an activation task with visuospatial elements, and the hemispheric blood flow velocity increase was calculated. Identical stimulus and response patterns were used in the subgroup of 15 subjects, which underwent SPECT, and the hemispheric perfusion increase was calculated. Statistical analysis showed significant correlation between fTCD and SPECT ( $r=0,5608$ ;  $P=0,030$ ;  $r^2=0,3154$ ) for: blood flow velocity (BFV) in the right MCA during activation-measured with fTCD and relative right-sided perfusion increase-measured with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT. Results suggest that both methods only partially measure same features related to brain activation in specific cortical areas. Statistically significant and proportional correlation between activation and baseline measurement results was found for both methods according to the side ( $P<0,001$ , respectively). Significant non-proportional correlation of relative increase was found for all (except for SPECT right-side relative increase) which suggests that certain level of stability (plateau) during activation was achieved and that activation paradigm was correctly selected. Both methods (fTCD and SPECT) succeeded in discriminating brain activation. Statistically significant increase of cerebral blood flow was detected by fTCD and SPECT ( $P<0,0001$ ), suggesting that both methods are sensitive for investigation of close relationship between brain activity and cerebral blood flow.

## 9. LITERATURA

1. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, DS Goodin. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468-1481
2. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler CH, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial Dopler ultrasonography: Year 2000 Update. *J Neuroimaging* 2000;10(2):101-115.
3. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, Glenn TC, Grandin C, Pedraza S, Soustiel JF, Nariai T, Zaharchuk G, Caille JM, Dousset V, Yonas H. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol.* 2005;32(5):294-314.
4. Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Dopler Ultrasonography Monitoring of Cerebral Hemodynamics During Performance of Cognitive Tasks: A Review. *Neuropsychology Rev.* 2000; 10: 213-231.
5. Duschek S, Schandry R. Functional transcranial Dopler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology.* 2003; 40: 436-454.
6. Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S. The investigation of functional brain lateralization by transcranial Dopler sonography. *Neuroimage.* 2004; 21: 1124-46.
7. Demarin V. Transcranial Dopler (TCD) in clinical practice. *Neurol Croat* 1997; 46 (supl 1): 30-31
8. Thaller N. Fiziologija i patofiziologija moždanog krvotoka. U: Demarin V, Štikovac M, Thaller N. Dopler-sonografija krvnih žila. Zagreb: Školska knjiga, 1990: 24-36.
9. Demarin V, Rundek T. Acetazolamide test combined with Transcranial Dopler (TCD): A simple non-invasive test for assessment of cerebral vasoreactivity in humans. *Period biol* 1992; 94: 193-200.



10. Garcia-Alloza M, Bacsikai BJ. Techniques for brain imaging in vivo. *Neuromolecular Med.* 2004; 6(1):65-78
11. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti.* Zagreb: MD, 1997: 326-329.
12. Thaller N: *Anatomska i funkcionalna organizacija moždanog krvotoka.* U Demarin V. *Moždani krvotok, klinički pristup.* Zagreb: Naprijed, 1994:1-10.
13. Kostović I. *Anatomija čovjeka:Središnji živčani sustav.* Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 1990.
14. Witter M. u *The Parahippocampal Region: Organization and Role in Cognitive Functions.* Oxford Univ. Press, Oxford. 2002: 3-19
15. Burgess N, Maguire E, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron.* 2002; 35: 625-641.
16. Ojeman G, Schoenfield- McNeill J, Corina D. Anatomic subdivisions in human temporal cortical neuronal activity related to recent verbal memory. *Nature Neurosci.*2002; 5: 64-71.
17. Kreiman G, Koch C, Fried I. Category-specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *nature Neurosci.* 2000; 3: 946-953.
18. Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB. Average: a Windows programe for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods.* 1997; 75: 147-154.
19. Kleiser B, Schol D, Widder B. Dopler CO<sub>2</sub> and diamox test: decreased reliability by changes of vessel diameter? *Cerebrovasc Diseas* 1995; 5: 397-402.
20. Aaslid R, Lindegaard KE, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45-52.
21. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke* 1987; 18: 771-775.
22. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Non-invasive Transcranial Dopler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-74.
23. Warwick JM. *Imaging of Brain Functioning Using SPECT.* *Metabolic Brain Disease.* 2004; 19:113-123.

24. Schmidt P, Krings T, Willmes K, Roessler F, Reul J, Thron A. Determination of cognitive hemispheric lateralization by «functional» transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. *Stroke*. 1999; 30: 939-945.
25. Deppe M, Knecht S, Papke K, Lohmann H, Fleischer H, Heindel W, Ringelstein EB, Henningsen H. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(2):263-8
26. Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke*. 1998;29:82–86
27. Knecht S, Deppe M, Backer M, Ringelstein EB, Henningsen H. Regional cerebral blood flow increases during preparation for and processing of sensory stimuli. *Exp Brain Res*. 1997;116(2):309-14.
28. Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*. 2000;123(12):2512-8
29. Knecht S, Jansen A, Frank A, van Randenborgh J, Sommer J, Kanowski M, Heinze HJ. How atypical is atypical language dominance? *Neuroimage*. 2003;18(4):917-27
30. Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Drager B, Hubner T, Henningsen H. Reproducibility of Functional Transcranial Sonography in Determinating Hemispheric Language Lateralization. *Stroke* 1998; 29: 1155-1159.
31. Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB. Determination of cognitive hemispheric lateralization by functional transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. *Stroke* 1999; 30: 2491-2.
32. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium Amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg*. 160; 17: 266-282.
33. Rosengarten B, Huwendiek O, Kaps M. Neurovascular coupling in terms of a control system: validation of a second-order linear system model. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:631-5.

34. Rosengarten B, Osthaus S, Kaps M. Dopler investigation of within-session reproducibility in a visual stimulation task to assess the volunteer-dependent variation. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16: 53-60.
35. Rosengarten B, Kaps M. Peak systolic velocity Dopler index reflects most appropriately the dynamic time course of intact cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13:230-4.
36. Rosengarten B, Aldinger C, Kaufmann A, Kaps M. Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27:1499-503.
37. Rosengarten B, Budden C, Osthaus S, Kaps M. Effect of Heart Rate on Regulative Features of the Cortical Activity-Flow Coupling. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 47-52.
38. Rossini PM, Altamura C, Ferreti A, Vernieri F, Zappasodi F, Caulo M, Pizzella V, Del Gratta C, Romani GL, Tecchio F. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain.* 2004; 127: 99-110.
39. Kelley RE, Chang JY, Scheinman NJ, Levin BE, Duncan RC, Lee SC. Transcranial Dopler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks. *Stroke.* 1992; 23:9-14.
40. Kelley RE, Chang JY, Suzuki S, Levin BE, Reyes Iglesias Y. Selective increase in the right hemisphere transcranial Dopler velocity during a spatial task. *Cortex.* 1993; 29:45-52.
41. Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM. Transcranial Dopler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16: 745-761.
42. Vingerhoets G, Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous Bilateral Transcranial Doppler Study. *Stroke.* 1999; 30:2152-2158.
43. Borbely K, Gjedde A, Nyary I, Czirjak S, Donauer N, Buck A. Speech activation of language dominant hemisphere: a single-photon emission computed tomography study. *Neuroimage.* 2003;20(2):987-994

44. Audenaert K, Lahorte P, Brans B, Van Laere K, Goethals I, Van Heeringen K, Dierckx RA. The classical Stroop interference task as a prefrontal activation probe: a validation study using <sup>99m</sup>Tc-EDC brain SPECT. *Nucl Med Commun* 2001;22(2):135-143..
45. Audenaert K, Brans B, Van Laere K, Lahorte P, Versijpt J, van Heeringen K, Dierckx R. Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using <sup>99m</sup>Tc-ECD brain SPET. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(12):1800-8.
46. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F. Toward clinical application of neuropsychological activation probes with SPECT: A spatial working memory task. *J Nucl Med* 2002; 42(11): 1426-31.
47. Marshall RS, Lazar RM, Van Heertum RL, Esser PD, Perera GM, Mohr JP. Changes in regional cerebral blood flow related to line bisection discrimination and visual attention using HMPAO-SPECT. *Neuroimage*. 1997;6(2):139-44
48. Li ZJ, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F. Gender difference in brain perfusion <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT in aged healthy volunteers after correction for partial volume effects. *Nucl Med Commun*.2004;25(10):999-1005.
49. Olfield RC. The assesment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventoty. *Neuropsychologia*.1971;9:97-113.
50. Alexandrov AV, Demarin V. Insonation technique and diagnostic criteria for Transcranial Dopler sonography. *Acta clin Croat* 1999; 38: 97-108.
51. Floel A, Knecht S et al. Language and spatial attention can lateralize to the same hemisphere in healthy humans. *Neurology* 2001;57:1018-1024.
52. Floel A, Ellger T, Breitenstein C, Knecht S. Language perception activates the hand motor-cortex: implications for motor theories of speech perception. *Eur J Neurosci*. 2003; 18:704-8.
53. Floel A, Jansen A, Deppe M, Kanowski M, Konrad C, Sommer J, Knecht S. Atypical hemispheric dominance for attention: functional MRI topography *J Cereb Blood Flow Metab*.2005;25(9):1197-208.
54. Floel A, Buyx A, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S. Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res*. 2005;158(2):269-275.

55. Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, Seo HJ, Stefan K, Knecht S, Cohen LG. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex*. 2004;14(4):404-9
56. Bulla-Hellwig M, Vollmer J, Götzen A, Skreczek W, Hartje W. Hemispheric asymmetry of arterial blood flow velocity changes during verbal and visuospatial tasks. *Neuropsychologia*. 1996;34:987–991.
57. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Sabbadini M, Bernardi G, Caltagirone C, Silvestrini M. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks. *Brain*. 1996;119:1249–1253.
58. Backer M, Hammes M, Sander D, Funke D, Deppe M, Tolle TR, Dobos GJ. Changes of cerebrovascular response to visual stimulation in migraineurs after repetitive sessions of somatosensory stimulation (acupuncture). A pilot study. *Headache*. 2004; 44: 95-101.
59. Hartje W, Ringelstein EB, Kistingner B, Fabianek D, Willmes K. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia*. 1994;32:1443–1452.
60. Rihs F, Gutbrod K, Steiger HJ, Sturzenegger M, Mattle HP. Determination of cognitive hemispheric dominance by "stereo" transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 1995;26:70–73.
61. Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke*. 1996;27:2256–2261.
62. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Razzano C, Caltagirone C. Correlations of flow velocity changes during mental activity and recovery from aphasia in ischemic stroke. *Neurology*. 1998;50:191–195.
63. Bašić S, Hajnšek S, Poljaković Z, Bašić M, Čulić V, Zadro I. Determination of cortical language dominance using transcranial Doppler sonography in left-handers. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(1):154-160.

64. Schuepbach D, Hell D, Baumgartner RW. Lateralization of cerebral hemodynamics during Wisconsin Card Sorting Test: a functional transcranial Doppler sonography study. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116(5):1041-1048
65. Artal FJ, Cabrera CV, Horan TA. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during auditory stimulation: a functional transcranial Doppler study. *Appl Neuropsychol.* 2004;11(3):167-74.
66. Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke.* 1990; 21:1746-1748.
67. Panczel G, Daffertshifer M, Ries S, Hennerici M. Age and stimulus dependency of visually evoked cerebral blood flow responses. *Stroke* 1999; 30: 619-23.
68. Matteis M, Federico F, Troisi E, Pasqualetti P, Vernieri F, Caltagirone C, Petrosini L, Silvestrini M. Cerebral blood flow velocity changes during meaningful and meaningless gestures- a functional transcranial Doppler study. *Eur J Neurol.* 2006;13(1):24-29.
69. Matteis M, Silvestrini M, Troisi E, Cupini LM. Transcranial Doppler assesment of cerebral blood flow velocity during perception and recognition of melodies. *Journ of Neurol Sci* 1997; 149: 57-61.
70. Marcus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23: 668-73.
71. Baeck E. The neural networks of music. *Eur J Neurol.* 2002;9:449-56.
72. Birch AA, Dirnhuber MJ, Hartley-Davis R, Ianotti F, Neil-Dwyer G. Assesment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke* 1995; 26: 834-7.
73. Bishop CCR, Powel S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurements of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke.* 1986; 5:913-915.
74. Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E. Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial Doppler study. *Int J Neurosci.* 1989; 47:91-102.
75. Drager B, Knecht S. When finding words becomes difficult: is there activation of the subdominant hemisphere? *Neuroimage.* 2002;16:794-800.

76. Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke* 1998; 20: 1005-1011.
77. Droste D, Harders A, Liberti G. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring during the performance of verbal fluency task and face recognition task. *J Psychophysiol.* 1996; 10:303-309.
78. Hashimoto BE, Hattrick CW. New Method of Adult Transcranial Doppler. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 349-53.
79. Hassler M. Functional cerebral asymmetries and cognitive abilities in musicians, painters and controls. *Brain Cogn.* 1990; 113: 1005-1023.
80. Brkljačić B. Dopler krvnih žila. Medicinska naklada. Zagreb. 2000.
81. Brunholzl C, Muller HR. Transcranial Doppler sonography in orthostasis. *Ultrasound Medicine* 1986; 7: 248-52.
82. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuronal coupling. *Journal of Clinical Ultrasound* 1995; 23: 125-38.
83. Dahl A, Lindegaard KE, Russel D. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992; 23: 15-19.
84. Dana De Wyt L, Wechsler LR. Transcranial Doppler. *Stroke* 1988; 19: 915-21.
85. Dhamala M Pagnoni G et al. Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage.* 2003; 20: 918-926
86. Diehl RR, Sitzer M, Hennerici M. Changes of cerebral blood flow velocity during cognitive activity. *Stroke* 1990; 21: 1236-7.
87. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlitz P. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. A clinical test of autoregulation. *Stroke* 1995; 26: 1801-4.
88. Nedeltchev K, Arnold M, Nirkko A, Sturzenegger M, Rihs F, Buhler R, Mattle HP. Changes in blood flow velocity in the middle and anterior cerebral arteries evoked by walking. *J Clin Ultrasound.* 2002; 30: 132-8.
89. Njemanze PC, Gomez CR, Horenstein S. Cerebral lateralization and color perception: a transcranial Doppler study. *Cortex.* 1992; 28:69-75.

90. Uzuner N, Ak I, Gucuyener D, Asil T, Vardareli E, Ozdemir G. Cerebral hemodynamic patterns with technetium Tc99mexametazime single photon emission computed tomography and transcranial Doppler sonography: a validation study using visual stimulation. *J Ultrasound Med* 2002;21(9):955-9
91. Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Kinomura S, Sato T, Sato K, Fukuda H . Regional differences between 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO SPET in perfusion changes with age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(11):1489-97.
92. Barnden LR, Behin-Ain S, Kwiatek R, Casse R, Yelland L. Age related preservation and loss in optimized brain SPECT. *Nucl Med Commun*. 2005;26(6):497-503.
93. Muhlau M, Hermsdorfer J, Goldenberg G, Wohlschlager AM, Castrop F, Stahl R, Rottinger M, Erhard P, Haslinger B, Ceballos-Baumann AO, Conrad B, Boecker H. Left inferior parietal dominance in gesture imitation: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2005;43(7):1086-98.
94. Camargo EE. Brain SPECT in neurology and psychiatry. 2001. *J Nucl Med*; 42: 6111-23.
95. Catafau AM. Brain SPECT in clinical practice. Part I: pefusion. *J Nucl Med*. 2001; 42: 259-71.
96. Catafau AM, Tolosa E. DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*. 2004;19(10):1175-82
97. Rootwelt K, Dybevoid S, Nyberg-Hansen R. Measurement of cerebral blood flow with 133Xe inhalation and dynamic single photon emmission computer tomography. Normal values. *Scandinavian Jour of Clin Lab Invest Suppl*. 1986; 184: 97-105.
98. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *AM J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(6):554-70.



99. Fleming JS, Kemp PM, Bolt L, Goatman KA. Measurement of cerebral perfusion volume and  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO uptake using SPECT in controls and patients with Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun* 2002; 23(11): 1057-64.
100. Knapp WH, Dannenberg C, Marschall B, Zedlick D, Loschmann K, Bettin S, Barthel H, Seese A. Changes in local cerebral blood flow by neuroactivation and vasoactivation in patients with impaired cognitive function. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(8):878-88
101. Asenbaum S, Brucke T, Pirker W. Imaging of cerebral blood flow with technetium- $^{99m}$ -HMPAO and technetium- $^{99m}$ -ECD: a comparison. *J Nucl Med.* 1998; 39: 613-8.
102. Chu WJ, Mason GF, Pan JW. Regional cerebral blood flow and magnetic resonance spectroscopic imaging findings in diaschisis from stroke. *Stroke* 2002; 33: 1243-1248.
103. Epstein R, Graham K, Downing PE. Viewpoint specific scene representations in human parahippocampal cortex. *Neuron.* 2003;27: 865-878.
104. Gallagher HL, Jack AI, Roepstorff A, Frith CD. Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage.* 2002; 16: 814-21
105. Hatazawa J, Shimoshegawa E, Toyoshima H et al. Cerebral Blood Flow Volume in Acute Brain Infarction. A combined Study with dynamic susceptibility contrast MRI and  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT
106. Ingvar DH. Functional landscapes of the dominant hemisphere. *Brain Res.* 1976; 176:181-197
107. Janković S, Eterović D. Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike. Medicinska naklada. Zagreb. 2002.
108. Johnson D, Wiles J. Effective affective user interface design in games. *Ergonomics.* 2003; 46: 1332-45.
109. Jueptner M, Weiller C. Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage.* 1995; 2: 148-156.

110. Klingelhofer J, Matzander G, Sander D, Schwarze J, Boecker H. Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring. *Journ of Cereb and Brain Blood flow Metab* 1997; 17: 577-85.
111. Lynch B. Historical review of computer-assisted cognitive retraining. *J Head Trauma Rehabil.*2002; 17: 446-57.
112. Maguire RP, Broerse BM. Evidence of enhancement of spatial attention during inhibition of a visuo-motor response. *Neuroimage.* 2003; 20: 1339-1345.
113. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2000.
114. Podreka I, Baumgartner C. Quantification of regional cerebral blood flow with IMP-SPECT. Reproducibility and clinical relevance of flow values. *Stroke* 1989; 20: 183-191.
115. Poline J, Vandenberghe R, Holmes AP, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Reproducibility of PET activation studies: lesson from a multi-center European experiment. *Neuroimage.* 1996; 4:34-54.
116. Ramsey NF, Tallent K, van Gelderen P, Frank JA, Moonen CTW, Weinberger DR. Reproducibility of human 3D fMRI brain maps acquired during a motor task. *Hum Brain Mapping.* 1996; 4:113-121.
117. Sabri O, Owega A, Schreckenberger M, Sturz L, Fimm B, Kunert P, Meyer P, Sander D, Klingelhofer J. A truly simultaneous combination of functional transcranial Doppler sonography and H2150 PET adds fundamental new information on differences in cognitive activation between schizophrenics and healthy control subjects. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 671-681.
118. Silverman BG, Holmes J, Kimmel S, Branäs C. Computer games may be good for your health. *J Healthc Inf Manag.* 2002; 16: 80-5.
119. Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP. Statistical parametric mapping of 99mTc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: Normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002; 17(3): 1193-202.
120. Turdiu J. Klinička neuropsihologija. Zagreb: Školska knjiga,1990.

121. Demarin V, Štikovac M, Thaller N. Dopler-sonografija krvnih žila. Zagreb: Školska knjiga, 1990.
122. Ivančević D, Dodig D, Kusić Z. Klinička nuklearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.
123. George MS, Ring HA, Costa DC, Ell PJ, Kouris K, Jarritt PH. Neuroactivation and Neuroimaging with SPET. Berlin, Springer-Verlag, 1991.
124. Judaš M, Kostović I. Udžbenik Temelji neuroznanosti *online*. Neurobiologija pozornosti i funkcije stražnje tjemene i dorzolateralne prefrontalne moždane kore. Available from: [URL:http://www.hiim.hr/web/index.html](http://www.hiim.hr/web/index.html)
125. Lisak M, Trkanjec Z, Mikula I, Demarin V. Mean Blood Flow Velocities in Posterior Cerebral Arteries during Visual Stimulation. Mt Sinai J Med. 2005; 72(5):346-50.
126. Trkanjec Z, Demarin V. Hemispheric asymmetries in blood flow during color stimulation. J Neurol 2007 Jan 27; (Epub ahead of print)
127. Lahorte P, Vandenberghe S, Van Laere K, Audenaert K, Lemahieu I, Dierckx RA. Assessing the performance of SPM analyses of spect neuroactivation studies. Statistical Parametric Mapping. Neuroimage. 2000; 12 (6): 757-64.
128. Van Laere KJ, Versijpt J, Koole M, Vandenberghe S, Lahorte P, Lemahieu I, Dierckx R. Experimental Performance Assesment of SPM for SPECT Neuroactivation Studies Using a Subresolution Sandwich Phantom Design. Neuroimage 2002; 16:200-216.
129. Antić S, Jensen U, Lovrenčić Huzjan A, Vuković V, Mukhtarova R, Ferreira Sao Silva Santos SV, Gonzales Trevino R, Jurašić MJ, Morović S, Demarin V. Changes of Cerebral Hemodynamics during Music Perception: A Functional Transcranial Doppler Study. Acta Clin Croat 2006; 45(4): 309-314.
130. Zavoreo I, Aleksić Shibabi A, Demarin V. Correlation of Neurological Symptoms and Breath Holding Index Values in Patients with Severe Internal Carotid Stenosis. Acta Clin Croat 2006; 45(4): 315-318.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Marijana Lisak

Rođena sam 16. srpnja 1972. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i Gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu u trajanju od dvanaest semestara, upisala sam 1991. godine te diplomirala 1997. godine kao redovni student. Nakon završenog Medicinskog fakulteta, bila sam na dvomjesečnom studentskom boravku u John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Medical School u Velikoj Britaniji. Pripravnički staž u trajanju od godine dana obavila sam u Domu zdravlja „Željezničar“ u Zagrebu, a 1999. godine položila državni ispit za liječnike medicine.

U rujnu 2001. godine započela sam rad na Klinici za neurologiju, KB „Sestre milosrdnice“ u svojstvu znanstvenog novaka na znanstveno-istraživačkom projektu Ministarstva znanosti, tehnologije i sporta pod šifrom 134006: „Procjena moždane vazoreaktivnosti stres testovima“; glavni istraživač: prof. dr. sc. Vida Demarin. Specijalizaciju iz neurologije započela sam u kolovozu 2005. godine na Klinici za neurologiju KB „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, gdje sam zaposlena kao liječnik na specijalizaciji. Poslijediplomski znanstveni studij iz Biomedicinskih znanosti u trajanju od četiri semestra upisala sam 2000. godine a peti i šesti semestar doktorskog studija upisala sam 2004. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

U dosadašnjem znanstvenom i stručnom radu na Klinici za neurologiju sudjelovala sam na brojnim domaćim i međunarodnim tečajevima trajne izobrazbe te kongresima iz područja neurologije. Na međunarodnim kliničkim studijama u ispitivanju lijekova u neurološkim bolestima radim kao su-istraživač. Objavila sam nekoliko znanstvenih i stručnih radova te kongresnih sažetaka u časopisima koji su zastupljeni u CC bazama podataka za biomedicinske znanosti te u drugim bibliografskim bazama podataka.

Član sam Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za ultrazvuk u medicini i biologiji, Hrvatskog neurološkog društva, Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje, Hrvatskog društva za prevenciju moždanog udara, Hrvatskog katoličkog liječničkog društva, te međunarodnih društava: Neurosonology Research Group i European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics.