

PROCJENA MOŽDANE VAZOREAKTIVNOSTI TRANSKRANIJSKIM DOPLEROM KOD BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM PLUĆNOM BOLESTI

Hlavati, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:001679>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Marina Hlavati

**PROCJENA MOŽDANE VAZOREAKTIVNOSTI
TRANSKRANIJSKIM DOPLEROM KOD BOLESNIKA
S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM PLUĆNOM BOLESTI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Marina Hlavati

**PROCJENA MOŽDANE VAZOREAKTIVNOSTI
TRANSKRANIJSKIM DOPLEROM KOD BOLESNIKA
S KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM PLUĆNOM BOLESTI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2020.

Mentorica rada:

**prof. prim. dr. sc. Silva Butković Soldo, dr. med, spec. neurologije, subspec.
neuroimunologije**

Rad ima 115 stranica.

Disertacija je izrađena u Jedinici neurologije Poliklinike za dijagnostičko-terapijske postupke Opće županijske bolnice Našice.

Zahvaljujem se mentorici prof. prim. dr. sc. Silvi Butković Soldo, dr. med, spec. neurologije, subspec. neuroimunologije na dragocjenoj pomoći pri izradi ovog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Anatomija moždane cirkulacije	3
1.2. Fiziologija moždane hemodinamike	4
1.3. Patofiziologija moždane hemodinamike	11
1.4. Transkranijški dopler	15
1.5. Kronična opstruktivna plućna bolest	18
1.6. Oksidativni stres	23
2. HIPOTEZA	27
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	28
4. ISPITANICI I METODE	29
4.1. Ustroj istraživanja	29
4.2. Ispitanici	29
4.3. Dizajn istraživanja	30
4.3.1. TCD monitoriranje	31
4.3.2. Biokemijska analiza	34
4.4. Statističke metode	35
5. REZULTATI	36
5.1. Osnovna obilježja ispitanika	36
5.2. Moždana vazoreaktivnost kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB-a	45
5.3. Moždana vazoreaktivnost s obzirom na težinu bolesti oboljelih od KOPB-a	54
6. RASPRAVA	65
6.1. Moždana vazoreaktivnost u KOPB bolesnika	65
6.2. TAS u KOPB bolesnika	70
6.3. Povezanost moždane vazoreaktivnosti i TAS-a	74
6.4. Ograničenja istraživanja	77
6.5. Snaga i klinički značaj istraživanja	79
7. ZAKLJUČCI	80
8. SAŽETAK	82
9. SUMMARY	84
10. LITERATURA	86
11. ŽIVOTOPIS	113

POPIS KRATICA

CO₂ – ugljični dioksid

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida arterijske krvi

TCD – transkranijski dopler (*engl. Transcranial Doppler*)

MR – magnetska rezonancija

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

TAS – totalni antioksidativni status

ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. Arteria Cerebri Media*)

AB – bazilarna arterija (*lat. Arteria Basilaris*)

CBF – moždani protok krvi (*engl. Cerebral Blood Flow*)

ABP – arterijski krvni tlak (*engl. Arterial Blood Pressure*)

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

CVR – cerebrovaskularna rezistencija (*engl. Cerebrovascular Resistance*)

NO – dušikov oksid

BOLD – *engl. Blood Oxygen Level-Dependent*

BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*)

SBSK – srednja brzina strujanja krvi

PSV – vršna sistolička brzina protoka (*engl. Peak Systolic Velocity*)

EDV – brzina protoka na kraju dijastole (*engl. End-Diastolic Velocity*)

MBFV – srednja brzina protoka krvi (*engl. Mean Blood Flow Velocity*)

PI – indeks pulzatilnosti (*engl. Pulsatility Index*)

RI – indeks rezistencije (*engl. Resistive Index*)

GOLD – Globalna strategija za dijagnosticiranje, liječenje i prevenciju KOPB-a (*engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

FEV₁ – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (*engl. Forced Expiratory Volume in one second*)

FVC – forsirani vitalni kapacitet (*engl. Forced Vital Capacity*)

H₂O₂ – vodikov peroksid

ROS – reaktivne kisikove vrste (*engl. Reactive Oxygen Species*)

O₂⁻ – superoksid anion

ONOO⁻ – peroksnitrit

ITM – indeks tjelesne mase

BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*)

ABTS – 2,2'azino-di-3-etilbenziazolin-sulfonat

SkO₂ – saturacija kisikom kapilarne krvi

PkCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida kapilarne krvi

SpO₂ – periferna saturacija kisikom

ACP – stražnja cerebralna arterija (*lat. Arteria Cerebri Posterior*)

P_{ET}CO₂ – parcijalni tlak završnog respiracijskog volumena CO₂ (*engl. End-Tidal CO₂ Partial Pressure*)

Nrf2 – *engl. Nuclear Erythroid-Related Factor 2*

POPIS TABLICA

Tablica 5.1.	Dob ispitanika s KOPB-om i kontrola.....	36
Tablica 5.2.	Osnovna obilježja ispitanika kod kontrolne skupine i skupine oboljele od KOPB	37
Tablica 5.3.	Dob KOPB ispitanika u odnosu na težinu bolesti	38
Tablica 5.4.	Obilježja KOPB ispitanika u odnosu na težinu bolesti.....	39
Tablica 5.5.	Vrijednosti spirometrije, antropometrijske karakteristike, tjelesne temperature, biokemijskih pokazatelja i pack-years ispitanika s KOPB-om i kontrola	40
Tablica 5.6.	Vrijednosti spirometrije, antropometrijske karakteristike, tjelesne temperature, biokemijskih pokazatelja i pack-years u odnosu na težinu bolesti kod oboljelih od KOPB-a.....	42
Tablica 5.7.	Totalni antioksidativni status (TAS) kod ispitanika s KOPB-om prema pušačkom statusu, pack-years, egzacerbacijama i hiperkapniji	43
Tablica 5.8.	Vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV ₁) prema broju egzacerbacija u prethodnoj godini.....	43
Tablica 5.9.	Povezanost indeksa tjelesne mase, pack-years, forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi i TAS-a kod svih ispitanika, unutar kontrolne skupine i skupine s KOPB-om	44
Tablica 5.10.	Puls i periferna saturacija kisikom prije i poslije testa kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB-a.....	45
Tablica 5.11.	Moždana vazoreaktivnosti kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB	46
Tablica 5.12.	Totalni antioksidativni status i srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB-a.....	48
Tablica 5.13.	Povezanost dobi ispitanika i totalnog antioksidativnog statusa sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB.....	49
Tablica 5.14.	Moždana vazoreaktivnosti prema spolu kod zdravih ispitanika.....	52
Tablica 5.15.	Moždana vazoreaktivnosti prema spolu kod oboljelih od KOPB	53
Tablica 5.16.	Puls i periferna saturacija kisikom prije i poslije testa s obzirom na težinu KOPB	54
Tablica 5.17.	Moždana vazoreaktivnosti s obzirom na težinu KOPB-a.....	55
Tablica 5.18.	Totalni antioksidativni status i srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB u odnosu na težinu KOPB-a.....	59

Tablica 5.19. Komorbiditeti, srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB u KOPB ispitanika prema težini bolesti	60
Tablica 5.20. Prisutnost komorbiditeta i utjecaj na moždanu vazoreaktivnost prema težini KOPB	61
Tablica 5.21. Povezanost dobi ispitanika i totalnog antioksidativnog statusa sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB prema težini KOPB-a	62

POPIS SLIKA

Slika 4.1.	Položaj ultrazvučne sonde na A) temporalnom i B) subokcipitalnom akustičnom prozoru	31
Slika 4.2.	Uredna moždana vazoreaktivnost – kontrola	33
Slika 4.3.	Smanjena moždana vazoreaktivnost – KOPB ispitanik	34
Slika 5.1.	Vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) u KOPB ispitanika i kontrola	41
Slika 5.2.	Vrijednosti TAS-a kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB	47
Slika 5.3.	Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) sa srednjim indeksom zadržavanja daha (BHI_m) na srednjoj cerebralnoj arteriji (ACM) kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB	50
Slika 5.4.	Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) sa srednjim indeksom zadržavanja daha (BHI_m) na bazilarnoj arteriji (AB) kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB	51
Slika 5.5.	Srednji indeks zadržavanja daha (BHI_m) na srednjoj cerebralnoj arteriji (ACM) u odnosu na kontrolnu skupinu i KOPB te prema težini KOPB-a	56
Slika 5.6.	Srednji indeks zadržavanja daha (BHI_m) na bazilarnoj arteriji (AB) u odnosu na kontrolnu skupinu i KOPB te prema težini KOPB-a	57
Slika 5.7.	Povezanost stupnja opstrukcije dišnog puta (FEV_1) s A) srednjim indeksom zadržavanja daha na srednjoj cerebralnoj arteriji (BHI_m ACM) i B) srednjim indeksom zadržavanja daha na bazilarnoj arteriji (BHI_m AB).	58
Slika 5.8.	Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) i srednjeg indeksa zadržavanja daha (BHI_m) na srednjoj cerebralnoj arteriji (ACM) prema težini KOPB-a	63
Slika 5.9.	Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) i srednjeg indeksa zadržavanja daha (BHI_m) na bazilarnoj arteriji (AB) prema težini KOPB-a	64

1. UVOD

Moždana cirkulacija donosi kisik i hranjive tvari moždanom tkivu za njegovu metaboličku aktivnost te odnosi štetne produkte među kojima je najvažniji ugljični dioksid (CO₂). Moždani protok krvi reguliran je složenim sustavom različitih faktora kao što su moždani perfuzijski tlak, moždana metabolička aktivnost, autonomna inervacija, vazodilatatori i lijekovi (1). Moždana autoregulacija je mehanizam koji omogućava zadržavanje moždanog protoka krvi konstantnim unatoč fluktuacijama sistemskog arterijskog krvnog tlaka (2). Osjetljivost moždanih krvnih žila na promjene u parcijalnom tlaku ugljičnog dioksida arterijske krvi (PaCO₂) zove se moždana vazoreaktivnost. Arterijska hiperkapnija uzrokuje dilataciju krvnih žila i povećanje moždanoga krvnog protoka (3). Transkranijski dopler (*engl. Transcranial Doppler*, TCD) ultrazvuk je neinvazivna tehnika koja se koristi za ispitivanje brzine protoka krvi unutar prednjih i stražnjih intrakranijskih krvnih žila koje čine Willisov krug (1). Test zadržavanja daha je dobro podnošljiva, u realnom vremenu, ponovljiva metoda probira za izazivanje hiperkapnije i ispitivanje moždane hemodinamike (4). Moždana vazoreaktivnost koristi se kao marker moždane endotelne funkcije i vaskularne bolesti (5). Oštećena moždana vazoreaktivnost je marker progresivnoga globalnog vaskularnog oštećenja (6). Povezana je s povećanim rizikom za mortalitet, osobito kardiovaskularni mortalitet, neovisno o moždanom udaru. To sugerira da se njezino oštećenje odnosi na sistemski poremećaj vaskularnog sustava (7).

Opće je poznato da je oštećena moždana vazoreaktivnost povezana s moždanim udarom (8). Oštećena moždana vazoreaktivnost korelira sa strukturalnim oštećenjima vidljivim na snimkama magnetske rezonancije (MR) kao biomarker bolesti malih krvnih žila mozga (9). Patološke promjene u malim krvnim žilama mozga vode do ishemičnih i hemoragijskih posljedica i važan su uzrok moždanog udara, kognitivnog oštećenja i invalidnosti vezane uz dob (10,11). Ali velika većina bolesti malih krvnih žila mozga su asimptomatske (12).

Nedavni dokazi povezali su kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) s bolesti malih krvnih žila mozga kroz uvećanu prisutnost lezija moždane bijele tvari (13) i višu prevalenciju moždanih mikrokrvarenja u dubokim i infratentorialnim lokacijama (14). Cerebrovaskularne bolesti su čest komorbiditet kod KOPB bolesnika. Jedna studija objavila je prevalenciju moždanog udara od 9,9 % u onih s KOPB u odnosu na 3,2 % u općoj populaciji. U longitudinalnom je dijelu studije KOPB bio povezan s 2,8 puta povećanom incidencijom od

akutnog moždanog udara (15). Komorbiditeti u KOPB značajno utječu na bolesnikovu kvalitetu života, frekvenciju egzacerbacija i povezani su s lošijim kliničkim ishodom nego svako stanje posebno (16–18). Incidencija svih podtipova moždanog udara uvećana je u KOPB, osobito tijekom prvih godina od postavljene dijagnoze (19). KOPB i moždani udar su dva od deset vodećih uzroka invaliditetu prilagođenih godina života u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju (20,21).

Prethodne studije pokazale su da KOPB bolesnici imaju oštećen cerebrovaskularni odgovor na hiperkapniju u blagom obliku bolesti povezanoj s pušenjem; umjerenom obliku bolesti pri izazivanju hiperkapnije ili kod intravenske aplikacije vazodilatatora acetazolamida i smanjen cerebrovaskularni odgovor na CO₂ u postmenopauznih žena s umjerenim stupnjem KOPB povezanoj s pušenjem (22–24). Sve ove studije uključile su samo prednju moždanu cirkulaciju.

Povećan oksidativni stres ima važnu ulogu u patogenezi KOPB-a. Postoji osjetljiva ravnoteža između toksičnosti oksidansa i protektivne funkcije intracelularnog i ekstracelularnog antioksidativnog obrambenog sustava (25). Oksidativni stres pojavljuje se kada su antioksidansi nedovoljni ili se ne mogu dovoljno povećati da bi neutralizirali povećano oksidativno opterećenje. Oksidativni stres trebao bi biti meta za liječenje smanjenjem stvaranja oksidansa ili pojačavanjem antioksidansa (26).

Pušenje cigareta najčešći je i lako prepoznati čimbenik rizika za KOPB (27). Unatoč tome, samo manjina pušača razvije klinički značajne KOPB simptome (28). Samo 15 – 20 % pušača cigareta razvije bolest (29), a rizik bolesti povećava se s brojem popušanih cigareta (30). Cigaretini dim dovodi do povećanog oksidativnog stresa (31).

Budući da je teško mjeriti svaki antioksidans posebno, razvijene su različite metode koje definiraju totalni antioksidativni status (TAS) u različitim biološkim uzorcima. Neke od ovih metoda mogu odrediti TAS u plazmi KOPB bolesnika (25).

Studije o odnosu između neravnoteže oksidans-antioksidans i plućne funkcije pokazuju kontradiktorne rezultate (32). U stabilnoj KOPB postoje izvještaji da nema značajne razlike u TAS-u (33,34), kao i značajno smanjenje TAS-a u usporedbi s kontrolama (32,35). U studiji bez obilježja aktivnosti bolesti nalazi sugeriraju niži TAS kod bolesnika u usporedbi sa zdravim kontrolama, potvrđujući prisutnost sistemske oksidans-antioksidans neravnoteže kod KOPB bolesnika (36). Neki su autori našli značajnu redukciju TAS-a samo u egzacerbaciji

KOPB-a (37,38). Ranije studije koje su uspoređivale TAS i stupanj opstrukcije dišnog puta u KOPB bolesnika, nisu naše značajne razlike (32,35,39,40).

Povećana razina oksidativnog stresa može imati utjecaj na cerebrovaskularnu disfunkciju tijekom hiperkapnije kod KOPB bolesnika (24).

1.1. Anatomija moždane cirkulacije

Mozak je opskrbljen krvlju pomoću dvaju arterijskih sustava koji su međusobno povezani: prednja cirkulacija koja polazi od unutarnjih karotidnih arterija i stražnja cirkulacija koja polazi iz vertebralnih arterija. Oni čine moždani arterijski krug koji je prvi opisao padovanski anatom Julius Casserius (1552.-1616.), a zatim Thomas Willis (1621.-1675.) prema kojem je krug i dobio ime (41). Willisov arterijski krug ima značajnu anatomsku varijabilnost. Predstavlja kritičnu anastomotsku vezu između opskrbe krvlju unutarnjih karotidnih i vertebralnih arterija od kojih glavne arterijske grane polaze. Ima važno mjesto u kolateralnim putevima moždanih arterija (42). Sprijeda, desna i lijeva unutarnja karotidna arterija ulaze intrakranijalno kroz foramen lacerum i dijele se u prednju i srednju cerebralnu arteriju (*lat. Arteria Cerebri Media*, ACM). Prednje cerebralne arterije međusobno su povezane pomoću prednje komunikantne arterije. Straga, desna i lijeva vertebralna arterija spajaju se u bazilarnu arteriju (*lat. Arteria Basilaris*, AB) koja leži duž ventralne površine ponsa i završava dijeleći se u desnu i lijevu stražnju cerebralnu arteriju. ACM je na svakoj strani povezana sa stražnjom cerebralnom arterijom pomoću stražnje komunikantne arterije, da bi tako zatvorila stražnji dio Willisovog kruga. Willisov krug je prirodni kolateralni put kroz koji krv teče promijenjenim smjerom u slučaju proksimalne okluzije krvne žile (43). Anatomska studija 1000 uzoraka Willisovog kruga, rađena na obdukcijama u općoj populaciji, pokazala je da su varijacije kruga prisutne kod 54,8 %, a 7,4 % bile su multiple (44). U studiji s nekardiogenim moždanim infarktom MR je pokazala da je samo 24,5 % ispitanika imalo kompletan Willisov krug. Kompletnu prednju polovicu kruga imalo je 81,7 %, a stražnju polovicu 27,7 % ispitanika (45).

Tradicionalno se smatralo da je uloga moždanog arterijskoga kruga na bazi mozga da služi samo kolateralnoj cirkulaciji kod oštećenja neke od dovodnih arterija. Međutim, nedavno je objavljeno da prednje komponente moždane arterijske bazalne mreže služe da ograniče širenje vršnog sistoličkog tlaka u moždane arterije i tako čine pasivni sustav raspršenja energije. Na

taj način veće moždane arterije primaju veće opterećenje tlaka i štite manje arterije od oštećenja. Moždana arterijska cirkulacija sastoji se od moždane makrocirkulacije i mikrocirkulacije koje povezuju penetrantne arteriole. Moždana makrocirkulacija sastoji se od četiriju dovodnih arterija, njihovih velikih ogranaka i malih pijalnih arterija koje se nastavljaju u penetrirajuće arterije. Mikrocirkulacija sastoji se od malih arteriola, kapilara i venula (46).

Pijalne arterije na površini mozga imaju perivaskularne živce koji vode do penetrirajućih arteriola unutar Wirchow-Robinovog prostora. Kad penetrirajuće arteriole postanu parenhimske arteriole unutar moždanog tkiva, povezuju se s neuronima i astrocitima. Takva organizacija moždane mikrocirkulacije naziva se neurovaskularna jedinica (47). Razlikujemo dva tipa inervacije moždanih arterija: vanjska inervacija ekstraparenhimskih arterija (iz cervikalnog, otičkog, sfenopalatinalnog i trigeminalnog ganglija) i unutarnja intraparenhimskih arteriola (iz jezgara moždanog debla kao što je nucleus ceruleus) (48). Zid arterija sastoji se od tri regije. To su: tunika intima koja se sastoji od endotelnih stanica i unutarnje elastične lamine; tunika medija sastavljena od glatkih mišićnih stanica, nešto elastina i vlakana kolagena; tunika adventicija većinom sastavljena od vlakana kolagena i fibroblasta. Moždane arterije strukturalno se razlikuju od drugih sistemskih arterija. Imaju manje elastičnih vlakana u sloju medije i tanku adventiciju, nedostaje vanjska elastična lamina (između sloja medije i adventicije), a umjesto toga imaju dobro razvijenu unutarnju elastičnu laminu. Također imaju manji omjer debljine stijenke u odnosu na širinu lumena. Na vršnom dijelu bifurkacije arterija nedostaje glatki mišićni sloj medije. To predstavlja područje mehaničke slabosti stijenke arterije i prirodno je mjesto aneurizama, mada su u njihov nastanak uključeni i drugi faktori (49). Glatka mišićna vlakna moždanih arterija posložena su cirkularno, perpendikularno orijentirana prema protoku krvi, dok druge sistemske arterije imaju glatka mišićna vlakna posložena spiralno oko duže osi krvne žile (50). Perpendikularna orijentacija glatkih mišića može biti prilagodba na povišen tlak stijenke moždanih arterija, gdje takva struktura može imati protektivnu ulogu protiv oštećenja arterijske stijenke (46).

1.2. Fiziologija moždane hemodinamike

Funkcija mozga, kao najkompleksnijeg organa tijela, vitalno je ovisna o adekvatnoj moždanoj perfuziji. U mirovanju je količina krvi koja perfudira mozak, što čini samo 2 % ukupne mase tijela, oko 15 – 20 % srčanog minutnog volumena (51). Moždani protok krvi (*engl. Cerebral*

Blood Flow, CBF) ovisi o tlaku u moždanim arterijama (arterijski krvni tlak, *engl. Arterial Blood Pressure*, ABP), povratnom tlaku u moždanom venskom sustavu koji je obično blizu intrakranijskom tlaku (*engl. Intracranial Pressure*, ICP) i cerebrovaskularnoj rezistenciji koja se odnosi na promjer malih moždanih krvnih žila (*engl. Cerebrovascular Resistance*, CVR).

Taj odnos može se pojednostavljeno prikazati: $CBF = (ABP - ICP) / CVR$.

Kardiovaskularne, cerebrovaskularne komponente i intrakranijski tlak važni su regulatori moždane cirkulacije. Promjene u vaskularnom tonusu moždanih krvnih žila uzrokovane su konstriktivnim i dilatativnim tvarima. Takve vazoaktivne tvari mogu stići do krvnih žila putem krvotoka (npr. CO₂), stvorene lokalno (neurovaskularno spajanje) ili dosegnuti glatka mišićna vlakna kroz izravnu autonomnu inervaciju (52).

Za uredno funkcioniranje vaskularnog sustava nužna je očuvana funkcija endotelnih stanica. One imaju ulogu u hemostazi, regulaciji vaskularnog tonusa, sekreciji vazoaktivnih tvari kao što je moćan vazokonstriktor endotelin, ekspresiji imunoloških receptora, organizaciji i koordinaciji leukofereze tijekom upalnog odgovora, kao i angiogeneze tijekom oporavka oštećenog, ishemičnog ili inflamiranog tkiva (53). Moždani protok krvi izravno ovisi o moždanom perfuzijskom tlaku koji se definira kao razlika između srednjeg arterijskog i intrakranijskog tlaka. Doprinos bilo koje od moždanih krvnih žila prekomjernom moždanom protoku krvi definiran je faktorima kao što su promjer i dužina žile, viskoznost krvi i tlak (54).

Osnovni regulatori moždanog protoka krvi su PaCO₂, srednji arterijski tlak, moždani metabolizam i autonomni živčani sustav. Regulacija moždanog protoka krvi znači nije ograničena na mehanizme unutar kranijuma. To je integrirani proces koji obilježava utjecaj izmjene plinova u plućima i kardiovaskularnu funkciju uz dodatak intrakranijalnih medijatora rezistencije moždanih krvnih žila i stoga protoka. Moždana autoregulacija i odgovor na CO₂ mogu koristiti iste vaskularne rezerve. Usporenje moždanog protoka krvi uzrokovano prolaznom hipotenzijom vodi do smanjenog odgovora moždanog protoka krvi na hiperkapniju. Hipotenzija selektivno smanjuje cerebrovaskularnu CO₂ reaktivnost na hiperkapniju, ali ne i na hipokapniju. Kompromitiran kapacitet moždanih krvnih žila za dilataciju u uvjetima hipotenzije, kada je PaCO₂ povišen, pokazuje da zadržavanje moždane perfuzije ima prednost pred zadržavanjem normalnog tkivnog parcijalnog tlaka CO₂ ili da postoji ograničena vazodilatatorna rezerva bez obzira na kombinirani podražaj. Takav proces može se odigrati i regionalno (55).

Teoretski, prema Poiseuilleovom zakonu, regulacija je najjača na krvnim žilama koje imaju najmanji promjer – prekapilarnim sfinkterima i najmanjim arteriolama. Glavni ogranci Willisovog arterijskoga kruga imaju najmanju ulogu u regulaciji moždanog protoka krvi (56). Glavno mjesto aktivne regulacije moždane cirkulacije na razini arteriola čini tanki glatki mišićni sloj medije, koji ima sposobnost dilatacije i konstrikcije (57). Tradicionalno se pijalnim arterijama pripisuje uloga autoregulacije promjenom cerebrovaskularne rezistencije, ali pokazano je da u tome aktivno sudjeluju i veće intrakranijalne, čak i veće arterije vrata. Međutim, i veće dovodne arterije, kapilare i venske strukture mogu biti važne u određenim situacijama (55).

Strukture i funkcija krvnih žila mozga moraju zadržati relativno nisku rezistenciju krvnog protoka, a dovoljan kapacitet kontrole krvnog protoka tako da bi svaki neuron dobio dovoljnu perfuziju. To je postignuto kompleksnim mikrocirkulacijskim sustavom s ograncima i arteriolama koji hrane opsežnu mrežu kapilara ukupne dužine oko 600 km. Interakcija osjetnih elemenata, koji uključuju endotelne stanice, glatke mišiće i perivaskularne živce, stvara perfuzijski sustav koji pokazuje visoko učinkovito autoregulacijsko ponašanje. Regulacija moždanog protoka krvi mora zadovoljiti jedinstvene zahtjeve, osigurati odgovarajući dotok hranjivih tvari i kisika cijelo vrijeme, izbjegavajući hipoperfuziju i hiperperfuziju mozga te omogućavajući trenutnu prilagodbu protoka. Energetske potrebe neurona su vrlo velike, a mozak ima vrlo malo kapaciteta rezerve (58).

Moždana autoregulacija ključan je lokalni regulatorni mehanizam koji održava moždani protok krvi relativno konstantnim unatoč velikim promjenama u sistemskom arterijskom tlaku. Čak i kratkoročne oscilacije u moždanom perfuzijskom tlaku uzrokuju prilagodbu u moždano-vaskularnoj rezistenciji putem složenih mehanizama da bi se očuvao stabilan moždani metabolizam (1,59). Tri različita mehanizma doprinose moždanoj autoregulaciji. Prvi je metabolička regulacija koja pretpostavlja ravnotežu između zahtjeva za moždani metabolizam i dotoka kisika putem opskrbe moždanim protokom krvi. Ona funkcionira putem vazoaktivnih tvari. Druga je miogena regulacija u kojoj vaskularni glatki mišići registriraju učinak promjene transmuralnog krvnog tlaka (vjerojatno putem osjetnog mehanizma pritiska) i koja prilagođava promjer krvne žile da bi održao stalan protok krvi. Treća je neurogena regulacija u kojoj pokretači aktivnosti glatkih mišića krvnih žila, kontrolirani simpatičkom intervencijom, primaju informacije od odgovarajućeg autonomnog kontrolnog centra moždanog debla. Dušikov oksid (NO), koji oslobađaju parasimpatička vlakna, pri tome također može imati ulogu (1).

Mjerenje moždane autoregulacije sve je zastupljenije u akutnim cerebrovaskularnim poremećajima i predstavlja dragocjenu mjeru u praćenju hemodinamskog liječenja i predviđanja sekundarnih komplikacija. Na taj način će unaprijediti liječenje ovih bolesnika u akutnim stanjima. Dva su tipa autoregulacije: statička i dinamička (2). Iako mehanizmi koji čine obje regulacije mogu biti jednaki ili dijele neku zajedničku osnovu, različita je vremenska skala na kojoj se te promjene opažaju: statička se odnosi na promjene srednjeg arterijskog tlaka i moždanog protoka krvi u stabilnom stanju mjerene u minutama ili satima, dok se dinamička odnosi na prolazne promjene mjerene u sekundama (60).

Statička moždana autoregulacija odnosi se na metodu podražaj-odgovor, koja se sastoji od izazivanja promjena u srednjem arterijskom tlaku krvi, uobičajeno dodavanjem lijeka (npr. fenilefrin) te mjerenjem odgovarajućih promjena u otporu brzine protoka. Pretpostavlja se da je otpor brzine protoka proporcionalan opsegu otpora protoka, uz uvjet da je promjena lumena krvne žile mala (61). Problem s ovom metodom je da neke varijacije protoka krvi ne ovise o arterijskom tlaku. Varijacije PaCO₂, funkcionalna aktivacija i unutarnji biološki ritmovi mogu uzrokovati značajne promjene brzine protoka krvi. Moguć je utjecaj tih nekontroliranih faktora na određivanje autoregulacijskog indeksa. U idealnim uvjetima ova se varijabilnost može smanjiti ponavljanjem testa više puta i izračunavanjem prosjeka rezultata. Međutim, u kliničkim uvjetima takve ponavljane intervencije mogu biti ograničene, pa se rezultati pojedinog testa autoregulacije moraju interpretirati s oprezom zbog mogućeg utjecaja spontane varijabilnosti koja nije uzrokovana krvnim tlakom (1).

Dinamička moždana autoregulacija koristi izvrsnu vremensku rezoluciju TCD-a. Da bi se ispitala, nužno je izazvati naglu promjenu moždanog perfuzijskog tlaka (podražaj) i registrirati odgovor moždanog protoka krvi i cerebrovaskularnog otpora prije i nakon podražaja. To je neinvazivna tehnika za izazivanje naglih promjena moždanog perfuzijskog tlaka. Predstavlja predložak mnogih situacija u dnevnim aktivnostima koje uključuju promjenu posture u kojima je brza homeostatska akcija potrebna da zadrži moždani protok krvi. Jedan od načina ispitivanja je tehnika „noga-manžeta“ (*engl. leg-cuff*). Njezina je prednost neinvazivnost, a nedostaci bolnost i potreba za komercijalnom opremom (62). Drugi je način ispitivanja dinamičke autoregulacije kompresija zajedničke karotidne arterije. To je laka i brza metoda, ali uključuje rizik od formiranja embolusa i nelagodna je za pacijenta, što ograničava ponavljanje mjerenja. Dinamički podražaj može biti i korištenje tilt-stola ili Valsalva manevra, ali ove metode nisu dobro prilagođene za rutinsku kliničku praksu (1). Uzimajući u obzir navedeno, ne postoji metoda ispitivanja dinamičke autoregulacije, koja bi

predstavljala „zlatni“ standard (63,64). Izbor metode koja će se primijeniti za kvantifikaciju moždane autoregulacije osobni je izbor liječnika. Ipak, nedavno je međunarodna Mreža za istraživanje moždane autoregulacije (*engl. Cerebral Autoregulation Research Network, CARNet*) pokrenula donošenje preporuka za smjernice u ispitivanju, mada ne i konačne zaključke (65).

Kompetentna cerebrovaskularna regulacija zadržava odgovarajući moždani protok krvi pomoću tri mehanizama: moždana autoregulacija, vazomotorna reaktivnost i neurovaskularno spajanje (*engl. coupling*). Rezultati pokazuju da mjerenje samo jednog od ovih regulatornih mehanizama ne može biti indikativno za status ostalih jer nisu u korelaciji. Cerebrovaskularni adaptivni mehanizmi imaju funkcijsku rezervu, kompenziranu za dobno-ovisnu deterioraciju cerebrovaskularnih struktura. Neurovaskularni stres testovi mjere različite aspekte cerebrovaskularne kontrole i ne mogu se međusobno koristiti naizmjenično. Stoga bi istovremeno korištenje svih testova moglo biti korisno u budućim studijama neurovaskularne kontrole (66). Moždana doprema kisika i potrošnja veće su 10 puta od globalnih vrijednosti tijela. U mozgu nema zaliha kisika kao što ga u mišićima skladišti mioglobin. Posljedično, doprema kisika iz krvi u tkivo mozga kritično ovisi o odgovarajućem moždanom protoku krvi, moždanom perfuzijskom tlaku, moždanoj autoregulaciji, gradijentu parcijalnog tlaka kisika između krvne žile i tkiva te učinkovitosti prijenosa kisika iz kapilara. Moždanu perfuziju reguliraju dva važna načela: jedan je protok-metabolizam spajanje, adaptivni mehanizam da sačuva više krvi u aktivnijim dijelovima mozga i obrnuto; drugi je moždana autoregulacija, održavanje moždanog protoka krvi stabilnim kroz širok raspon moždanog perfuzijskog tlaka. Oba navedena načela imaju svoja ograničenja (67). Regulacija moždanog protoka krvi tijekom aktivacije mozga uključuje koordiniranu interakciju neurona, glije i vaskularnih stanica. Kada neuroni i stanice glije stvore signale za početak vazodilatacije, endotelne stanice, periciti i glatke mišićne stanice zajedno djeluju i uzrokuju vaskularne promjene koje vode povećanju moždanog protoka krvi u ograničenom aktiviranom području dok traje aktivacija (68).

Simpatički živčani sustav igra važnu ulogu u moždanoj autoregulaciji. Simpatička aktivnost može smanjiti moždani protok krvi ili usporiti njegovo povećanje. Studije s blokadom cervikalnoga ganglija pokazale su povećanje moždanog protoka krvi nakon blokade. Osobito α -adrenergični receptori imaju moguću značajnu ulogu u moždanoj autoregulaciji. Simpatička aktivnost može biti jedan od modulatora moždane autoreaktivnosti jer određuje veličinu promjene u moždanom protoku krvi, koja se može postići kada je moždana autoregulacija pod

izazovima hemodinamskih promjena. Bez tih izazova modulacija je minimalna. Oba načina inervacije moždanih arterija, iz cervikalnoga ganglija i stimulacijom adrenergičnih receptora cirkulirajućim simpatomimeticima, sprječavaju nagla povećanja moždanog protoka krvi uzrokovana hipertenzijom i hiperkapnijom. Pod normalnim fiziološkim uvjetima miogena kontrola moždanog vazomotornog tonusa je dominantna i tada neurogena kontrola ima mali utjecaj. U zahtjevnim situacijama, kao što je moždani vazospazam, miogena kontrola može biti narušena patofiziološkim faktorima koji povećavaju vaskularni tonus, pa manipulacije koje mijenjaju simpatički tonus mogu imati i terapijski učinak (69). To pokazuje ulogu simpatičkog tonusa u prevenciji povećanja moždanog protoka krvi. To je u skladu sa studijama na animalnim modelima da aktivnost simpatičkih živaca ograničava moždanu vazodilataciju tijekom ozbiljne hipertenzije, hipoksije i hiperkapnije (70).

Povijesna je tvrdnja Lassena o plato rasponu u kojem moždani protok krvi ostaje potpuno stabilan u širokom rasponu krvnog tlaka ~60 – 150 mmHg. Takva fiziološka veza zahtijevala bi refleksnu prilagodbu cerebrovaskularne rezistencije na promjenu krvnog tlaka (71). Kasnije studije pokazale su da mjerenje moždane autoregulacije u odnosu tlak-protok ne može uzeti u obzir samo apsolutni krvni tlak, nego treba utvrditi radi li se o bržoj ili sporijoj promjeni tlaka te o njegovom porastu ili padu (72). A ranije opisivani autoregulatorni plato iznosi približno samo 10 mmHg (73).

Cerebrovaskularna reaktivnost je promjena moždanog protoka krvi u odgovor na vazodilatatorni ili vazokonstriktorni podražaj. Vazodilatatorni podražaji mogu biti: prolazno smanjenje arterijskog tlaka krvi, injekcija vazodilatatora kao što je acetazolamid ili povećanja PaCO₂. Acetazolamid je inhibitor karboanhidraze, najčešće korišten vazodilatatorni podražaj za mjerenje moždane vazoreaktivnosti TCD-om u kliničkim studijama. Njegova primjena stvara ekstracelularnu i intracelularnu acidozu, što rezultira relaksacijom vaskularnoga glatkog mišića. Prednost je primjene jednostavnost, reproducibilnost neovisna o suradljivosti ispitanika i sigurnosni profil lijeka. Nedostatak je što standardna doza lijeka ne predstavlja uvijek reproducibilni podražaj potreban za ispitivanje vazoreaktivnosti. Postoji velika individualna varijabilnost u odgovoru na lijek, kao i u potrebnom vremenu za najjači učinak, trajanje podražaja i vrijeme eliminacije lijeka. Predložena je submaksimalna doza (15 mg/ kg tjelesne težine), ali tada je velika incidencija nuspojava, uključujući vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, glavobolju i slabost (74). Modulacija ventilacije uobičajeno se koristi da bi se ispitala funkcija moždane vaskulature. Takav podražaj mijenja cerebrovaskularni tonus kroz tri različita mehanizma: promjena PaCO₂ u mozgu (75), promjene u autonomnoj aktivnosti

(76) ili izravne promjene neuronalne aktivnosti (77). CO₂ je najprikladniji podražaj zbog praktičnosti korištenja i mogućnosti standardizacije (74).

Moždana vaskulatura je izuzetno osjetljiva na promjene PaCO₂. Smanjenjem PaCO₂ moždane krvne žile se kontrahiraju, a s povećanjem dilatiraju. To nazivamo CO₂ reaktivnost (3,75). Dugo vremena je postojalo pitanje jesu li PaCO₂, pH ili oboje odgovorni za promjene u moždanom protoku krvi. Izravna manipulacija arterijskog pH ne mijenja moždani protok krvi u situacijama nepromijenjenog PaCO₂ (78). Nasuprot tome, manipulacija ekstravaskularnog pH izaziva promjene u promjeru arteriola (79). Ova zapažanja sugeriraju da je djelovanje CO₂ neovisno o arterijskom pH i stoga vjerojatno ovisi o difuziji CO₂ molekula kroz cerebrovaskularnu krvno-moždanu barijeru, što uzrokuje promjene u pH u ekstracelularnom prostoru krvne žile i tako mijenja tonus vaskularnoga glatkog mišića (55). CO₂ reaktivnost mjeri se kao promjena moždanog protoka krvi u odnosu na promjenu PaCO₂. Važno je uzeti u obzir da promjena PaCO₂ može utjecati i na arterijski krvni tlak ili intrakranijski tlak i stoga promjena u PaCO₂, osim cerebrovaskularne rezistencije, može mijenjati i moždani perfuzijski tlak (52). Moždani protok krvi slijedi promjene u PaCO₂ mjerenjem brzine protoka u ACM pomoću TCD-a, a još brže su promjene vidljive pomoću BOLD (*engl. Blood Oxygen Level-Dependent*) MR pretrage (80).

Jedna od metoda izazivanja hiperkapnije i ispitivanje moždane hemodinamike je test zadržavanja daha. To je dobro tolerantna, u realnom vremenu, reproducibilna metoda probira. Indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*, BHI) izračunava se kao relativni postotak povećanja srednje brzine strujanja krvi (SBSK, m/s) u ACM tijekom zadržavanja daha:

$$\text{BHI} = (\text{SBSK max} - \text{SBSK početna (m/s)}) / (\text{vrijeme zadržavanja daha (sek)}) \times 100.$$

Normalne su vrijednosti BHI u hrvatskoj populaciji 1,03 – 1,65. Nije nađena statistički značajna razlika između muškaraca i žena. S porastom dobi BHI pokazuje tendenciju smanjivanja, ali ostaje unutar navedenog raspona vrijednosti (4). Tijekom zadržavanja daha, brzina počinje rasti nakon 8 – 14 sekundi. Studija usporedbe korelacije između BHI za ispitanike koji su kratko držali dah (≤ 27 sekundi) s onima koji su dugo držali dah (> 27 sekundi) pokazala je da nema statistički značajne razlike u indeksu obje skupine. Važno je da se dah zadrži nakon normalnog inspirija. Duboki inspirij povezan je s Valsalva manevrom tako da inicijalno uzrokuje pad u brzini protoka srednje moždane arterije. To može uzrokovati podejnjavanje reaktivnosti. Test zadržavanja daha predstavlja pouzdanu metodu probira

moždane vazoreaktivnosti i ima prednost pred inhalacijom CO₂, osobito u višim koncentracijama koje kod mnogih ispitanika izazivaju nelagodu (81). Udisanje fiksne 2, 5 ili 7 % koncentracije CO₂ putem maske, osim toga, ne izaziva fiksni porast PaCO₂ te one variraju među ispitanicima i kod istih ispitanika tijekom vremena. S druge strane, analiza djelovanja hipokapnije u kliničkom ispitivanju moždane vazoreaktivnosti kod bolesnika s okluzijom unutarnje karotidne arterije u komparaciji s podražajem hiperkapnije i acetazolamida pokazala je oslabljen odgovor (82).

Moždana vazoreaktivnost koristi se kao marker moždane endotelne funkcije i vaskularne bolesti (5).

1.3. Patofiziologija moždane hemodinamike

Normalan moždani protok dovoljan za zadovoljenje energetskih potreba moždanog tkiva je 60 mL/100 g mozga/min. Ako je perfuzija manja od 10 ml/100 g mozga/min, oštećenje membrane moždane stanice uzrokuje oštećenje mozga, koje je po intenzitetu i ireverzibilnosti proporcionalno s trajanjem ishemije. Rezultat je prolongirane ishemije smrt moždane stanice (83). Kako se perfuzija krvi progresivno smanjuje, prvo se poveća ekstrakcija kisika iz hemoglobina, koja ovisi o arteriovenskoj razlici kisika, tako da nema kliničkih manifestacija. Kada perfuzija tkiva dosegne 25 – 30 ml/100 g/min, mogu se pojaviti elektroencefalografske abnormalnosti i poremećaj svijesti. Kako perfuzija pada ispod 20 ml/100 g/min, elektroencefalogram postaje izoelektričan i neuroni prelaze na anaerobni metabolizam. Povećava se stvaranje laktata i vodikovih iona. Ako perfuzija dosegne 10 – 12 ml/100 g/min, izgubljena je neurotransmisija, Na-K pumpa ne funkcionira i javlja se citotoksični edem. U odsustvu moždane hipotermije perfuzija ispod 6 – 10 ml/100 g/min pokreće kaskadu smrti tkiva posredovanu kalcijem i glutamatom (54,84).

Cerebrovaskularne bolesti, s obzirom na etiologiju, mogu se podijeliti u četiri patološka procesa. Prvi se odnosi na oštećenje stijenke arterije koja vodi do stenoze uzrokovane aterosklerozom, amiloidozom, lipohijalinozom, vaskulitisom ili disekcijom. Drugi su okluzivne bolesti zbog vanjskih razloga kao što su cerebralna venska tromboza i ekstrakranijski embolusi. Treći je neodgovarajući moždani protok krvi uzrokovan poremećajem moždane autoregulacije, metaboličkim razlozima ili porastom hematokrita. Četvrti su moždana krvarenja (85).

Oštećenje endotelne stanice predstavlja ključni događaj u patogenezi vaskularne bolesti i, kao posljedice, zdravlja mozga. Promjene u endotelu potiču oksidativni stres, upalu niskog stupnja, povišen vaskularni tonus, gubitak integriteta krvno-moždane barijere, ateroskleroze i trombozu. To nazivamo endotelnom disfunkcijom (86). Endotelna disfunkcija ključni je događaj za nastanak i progresiju ateroskleroze (87). Ateroskleroza je progresivna upalna bolest arterija koja uzrokuje kardiovaskularne bolesti, među kojima su infarkt miokarda i moždani udar vodeći uzroci smrti u svijetu (88). Endotelna disfunkcija rezultira promjenom vaskularne reaktivnosti (89).

Opće je mišljenja da je moždani udar povezan s oštećenom moždanom vazoreaktivnošću (8). Oštećena moždana vazoreaktivnost korelira sa strukturnim promjenama vidljivim na snimkama MR koji se smatraju markerom bolesti malih krvnih žila mozga (9). Bolest malih krvnih žila mozga odnosi se na patološke procese koji zahvaćaju male arterije, arteriole, venule i kapilare mozga, što je etiološki povezano s moždanom amiloidnom angiopatijom ili hipertenzivnom/ arteriolosklerotskom mikroangiopatijom. Ona je važan uzrok moždanog udara, kognitivnog oštećenja i nesposobnosti vezane uz dob (10). Patološke promjene u malim krvnim žilama mogu uzrokovati ishemične i hemoragijske posljedice (11). Ali većina bolesti malih krvnih žila mozga je asimptomatska (12).

Nedavno je utvrđena veza između endotelne disfunkcije i bolesti malih krvnih žila mozga u animalnom modelu i ljudskom tkivu mozga. Pokazano je da je endotelna disfunkcija prva patološka promjena u razvoju bolesti, prisutna u ranoj asimptomatskoj fazi. Za progresiju bolesti važna je povećana propusnost krvno-moždane barijere. Liječenje sa stabilizatorima endotelne disfunkcije može smanjiti oštećenje. Bolest malih krvnih žila mozga je česta, onesposobljavajuća, multifaktorijalna s potencijalno velikim utjecajem na zdravlje u društvu. Predloženo je da endotelna disfunkcija, kao njezin glavni uzrok, treba biti cilj liječenja (90). Ranije studije koje su koristile stabilizatore endotelnih stanica, kao što su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima ili statine, pokazale su redukciju progresije MR nalaza u bolesti malih krvnih žila mozga (91,92). Postoji mogućnost da navedeni standardni, sigurni i jeftini lijekovi mogu smanjiti fizičku i kognitivnu nesposobnost koja se javlja u tih bolesnika (93).

Studija koja je registrirala endotelnu disfunkciju invazivnim mjerenjem na koronarnim arterijama, zatim je dugoročno (7 godina) pratila te ispitanike, u približno 20 % registrirala je neželjene kardiovaskularne ishode definirane kao iznenadna smrt, nestabilna angina pectoris,

infarkt miokarda, perkutana transluminalna koronarna angioplastika, srčana prenosnica, revaskularizacija periferne arterije i ishemični moždani udar. Nakon multivarijatne analize, endotelna disfunkcija potvrđena je kao neovisni prediktor loše prognoze (94).

Osim lokalnog, oštećena moždana vazoreaktivnost je marker i progresivnog globalnog vaskularnog oštećenja (6). Povezana je s povećanim mortalitetom, osobito kardiovaskularnim mortalitetom, neovisno o moždanom udaru. To sugerira da se njezino oštećenje odnosi na sistemski poremećaj vaskularnog sustava (7). Predispozicija za ishemički moždani udar može se odrediti ispitivanjem moždane vazoreaktivnosti. Pacijenti s oštećenom CO₂ reaktivnošću imaju rizik za razvoj ishemičnog moždanog udara. Asimptomatska hemodinamski značajna karotidna stenoza ili okluzija s ozbiljno oštećenom moždanom vazoreaktivnošću predstavlja neovisni prediktor ipsilateralnog ishemičnog događaja u obliku tranzitorne ishemične atake ili ishemičnog moždanog udara (95). Kod bolesnika s već razvijenim ishemičnim moždanim udarom, moždana vazoreaktivnost je oštećena fokalno kod moždanih udara velikih arterija, a globalno kod moždanih udara zbog bolesti malih moždanih krvnih žila. Moguće je objašnjenje da se moždani udar u bolesti malih krvnih žila događa zbog mikroangiopatije, stoga pokazuje globalni uzorak oštećene moždane autoregulacije (96).

Studije pokazuju progresivno pogoršanje moždane autoregulacije u prvih 5 dana nakon moždanog udara i oporavak unutar iduća 3 mjeseca (8). U akutnoj fazi moždanog udara bolesnici s najnižim globalnim moždanim protokom krvi imaju najlošiju prognozu (97) u odnosu na one koji imaju veću proporciju penumbre u odnosu na ishemičnu zonu (98). CO₂ reaktivnost smanjena je u odnosu na zdrave kontrole (99,100), a oni s nižom CO₂ reaktivnošću imaju lošiji ishod (100). Oštećenje moždane autoregulacije korelira s veličinom lezije i funkcionalnim ishodom (101). Produljeno vrijeme trajanja oštećene vazoreaktivnosti nakon ishemičnog moždanog udara utječe na kliničku prognozu i može imati značaj za vođenje mobilizacije nakon moždanog udara kao i liječenje krvnog tlaka (2).

Rizik od razvoja hemoragijske transformacije i moždanog edema kod ishemičnog moždanog udara je značajno viši u onih s rano oštećenom moždanom autoregulacijom. Sačuvana moždana autoregulacija unutar akutnih 6 sati od početka moždanog udara neovisan je prediktor funkcionalne neovisnosti nakon 3 mjeseca od događaja. Ukupni volumen infarcirane zone značajno je manji u skupini s očuvanom moždanom autoregulacijom u ranim satima nakon moždanog udara. Moždana autoregulacija obostrano je oštećena nakon

intraparenhimske hemoragije i povezana je s lošim ishodom. Čini se da je oštećena moždana autoregulacija povezana s težinom kliničke slike i volumenom hematoma (102).

Ipsilaterana moždana vazoreaktivnost značajno je smanjena u bolesnika sa stenozom ACM u usporedbi sa zdravim kontrolama (103). Viši stupanj stenozе i manje učinkovite kolaterale koreliraju s većim oštećenjem vazoreaktivnosti. Za razliku od karotidne stenozе, prethodno simptomatski bolesnici imaju manje učinkovitu vazoreaktivnost u odnosu na asimptomatske bolesnike. Postavljanje stenta u ACM povezano je sa značajnim oporavkom vazoreaktivnosti (104). Jednako tako, poznato je da se oštećena moždana autoregulacija kod hemodinamski značajne stenozе unutarnje karotidne arterije može oporaviti nakon karotidne endarterektomije (101) ili postavljanja stenta (105).

Mjerenje moždane vazoreaktivnosti važno je u praćenju subarahnoidalnog krvarenja. Stupanj oštećenja moždane autoregulacije usko korelira s težinom kliničke slike i perzistira danima nakon subarahnoidalnoga krvarenja. Oštećenje moždane vazoreaktivnosti može biti prisutno u obje ili samo u simptomatskoj hemisferi (vazospazam ili odgođena moždana ishemija). Kod bolesnika s obostranim oštećenjem moždane vazoreaktivnosti, moguće da je disregulacija počela u pre-ishemičnoj hemisferi, a zatim se proširila obostrano u teško zahvaćenih bolesnika. Oštećena moždana vazoreaktivnost je neovisni prediktivni faktor za odgođenu moždanu ishemiju u multivarijantnoj analizi prilagođenoj po dobi, spolu, kliničkoj i radiografskoj težini bolesti. Dok je razvoj odgođene moždane ishemije povezan s unilateralnim oštećenjem moždane autoregulacije, lošiji klinički ishod povezan je s obostranim oštećenjem (106). Oštećenje moždane vazoreaktivnosti može predvidjeti vazospazam. Veće oštećenje moždane vazoreaktivnosti u prvom tjednu nakon subarahnoidalnoga krvarenja povezano je s odgođenom moždanom ishemijom u bolesnika s vazospazmom, a tako i lošim kliničkim ishodom (107,108).

U bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima, potrebno je rano mjerenje moždane vazoreaktivnosti. Identificiranje bolesnika s oštećenom moždanom autoregulacijom i prepoznavanje onih koji imaju „mozak u riziku“ može individualizirati liječenje hemodinamike, prevenirati sekundarna oštećenja i poboljšati klinički ishod (2,102).

Smanjena moždana vazoreaktivnost nađena je i u brojnim kliničkim stanjima, neovisno o cerebrovaskularnim bolestima. Prema dostupnim bazama pretraživanja, studije su pokazale da je prisutna u Alzheimerovoj bolesti (109,110), depresiji (111), erektilnoj disfunkciji (112), opstruktivnoj apneji spavanja (113), metaboličkom sindromu (114), multiploj sklerozi (115),

upalnim bolestima središnjeg živčanog sustava (116), nakon potresa mozga (117,118), u HIV pozitivnih bolesnika na retroviralnoj terapiji (119,120), u Downovom sindromu (121), sepsi povezanoj s encefalopatijom (122), kroničnoj infekciji virusom C hepatitisa (123), teškim traumatskim ozljedama mozga (124,125), kod intrakranijskih tumora (126,127), u sklerodermiji (128).

U Parkinsonovoj bolesti je moždana vazoreaktivnost na hiperkapniju bila normalna prije i nakon primjene levodope u usporedbi s kontrolama, dok je kod bolesnika s diskinezijama uzrokovanih levodopom bila uvećana u putamenu (129,130). Kod migrene su studije pokazale kontradiktorne rezultate. Bolesnici s kroničnom migrenom imali su smanjenu, a oni s migrenom praćenom aurom uvećanu moždanu vazoreaktivnost (131,132). U studiji bolesnika s epilepsijom nađena je također uvećana moždana vazoreaktivnost u usporedbi sa zdravim kontrolama. Zaključeno je da se to ne može smatrati abnormalnošću, već se možda radi o adaptivnom mehanizmu koji čuva mozak od hipoksičnih izazova tijekom apneje u epileptičnom napadaju (133).

1.4. Transkranijски dopler

Transkranijски dopler uveo je u kliničku praksu Aaslid 1982. godine. To je neinvazivna tehnika određivanja brzine protoka krvi u bazalnim moždanim arterijama koje čine Willisov krug (134). Prednost je TCD-a u njegovoj mogućnosti ponavljajućeg i kontinuiranog mjerenja brzina strujanja krvi uz krevet bolesnika. U usporedbi s drugim dijagnostičkim metodama, koje se koriste u procjeni moždane cirkulacije, osobito je važna visoka vremenska razlučivost (1,3).

Fizikalna osnova rada TCD-a sastoji se u tome da sonda emitira ultrazvučni signal kroz kost, on se nazad reflektira odbijajući se od eritrocita koji se nalaze u krvnoj struji u krvnim žilama, što je u proporcionalnoj korelaciji s brzinom protoka. Doplerski pomak predstavlja razliku između poslanog i primljenog signala frekvencije, dok je vremenski interval od emisije do povratka signala određuje dubinu na kojoj je doplerska frekvencija zabilježena (135). Moždani protok krvi ovisi o srednjoj brzini protoka krvi i presjeku krvne žile. Ako je presjek normalan i stalan, protok će većinom ovisiti o varijaciji srednje brzine protoka. Tako se srednja brzina protoka smatra surogatom za moždani protok krvi (136). Fiziološki faktori koji utječu na moždani protok krvi su: dob, hematokrit, spol, tjelesna temperatura, metabolički

faktori, bol, uzbuđenje, trudnoća, menstruacija, fizička i moždana aktivnost (136,137). Budući da TCD ne mjeri sam moždani protok krvi, već mjeri brzinu protoka, pri ispitivanju moždane vazoreaktivnosti moguće je registrirati promjenu u brzini protoka, ali ne i apsolutne vrijednosti (61). TCD se može provoditi na dva načina. Jedan je standardni TCD prikaz, slijepa metoda koja koristi samo funkciju doplerskih sonde. Drugi je transkranijaska koloromkodirana duplex sonografija (*engl. Transcranial Color-coded Duplex Sonography*) kod koje postoji mogućnost dvodimenzionalnog slikovnog prikaza i mjerenja brzine protoka u određenoj krvnoj žili. U kliničkoj praksi češći je standardni prikaz (138).

Najčešće je korištena pulsna sektorska sonda s emisijom frekvencije 2,0 – 3,5 MHz, koja može mijenjati veličinu uzorka volumena i na taj način prilagoditi promjeru glavnih intrakranijskih arterija, kut i dubinu insonacije radi postizanja najbolje kvalitete dopler signala. Može se koristiti i obruč za fiksaciju sonde na glavu radi održavanja istog ugla insonacije kod kontinuiranog mjerenja brzine protoka. Prijenos ultrazvučnog signala kroz kost ovisi o strukturalnim karakteristikama diploe kosti čineći tako „akustični prozor“ koji omogućava prikaz intrakranijskih arterija. U kliničkoj praksi su četiri akustična prozora: temporalni koji se dijeli na prednji, srednji i stražnji; subokcipitalni (ili foraminalni); orbitalni i submandibularni (ili cervikalni po nekoj literaturi) (136). Insuficijentan transtemporalni akustični prikaz ima 10 – 20 % ljudi, ovisno o dobi, ženskom spolu i drugim faktorima koji utječu na debljinu temporalne kosti (139). Neki su prijavili i veći raspon 5 – 37 % neadekvatnog akustičnog temporalnog prikaza u općoj populaciji (140). Sonda se stavlja na jedan od insonacijskih prozora. Kroz temporalni prozor registrira se prednja cerebralna cirkulacija (intrakranijski dio unutarnje karotidne arterije, sifon karotide, srednja cerebralna arterija i prednja cerebralna arterija), a kroz subokcipitalni stražnja cerebralna cirkulacija (intrakranijski dio obje vertebralne arterije i bazilarna arterija). Kroz orbitalni prozor registrira se sifon karotide i oftalmička arterija, a kroz submandibularni ekstrakranijski dio unutarnje karotidne arterije. Prikazuje se pulsni val doplera kao spektrogram s pozitivnim i negativnih otklonima. Protok prema sondi kodiran je crveno, a od sonde plavo (136,141).

Registrirani parametri doplera uključuju vršnu sistoličku brzinu (*engl. Peak Systolic Velocity, PSV*), brzinu protoka na kraju dijastole (*engl. End-Diastolic Velocity, EDV*), srednju brzinu protoka krvi (*engl. Mean Blood Flow Velocity, MBFV*), indeks pulsatilnosti (*engl. Pulsatility Index, PI*) i indeks rezistencije (*engl. Resistive Index, RI*). Automatski se po formuli izračunava: $PI = (PSV - EDV) / MBFV$, a $RI = (PSV - EDV) / PSV$. Brzine ovise o kutu

insonacije (138). MBFV izračunava se iz spektralne krivulje dopler signala prema formuli: $MBFV = [PSV + (EDV \times 2)] / 3$ (142).

Brzina moždanog protoka krvi je obrnuto proporcionalna presjeku same arterije. Tako da TCD daje indirektnu evaluaciju promjera intrakranijske krvne žile kroz analizu brzine protoka krvi (143). U kliničkoj praksi povišena srednja brzina protoka krvi upućuje na hiperdinamički protok, stenotičku bolest arterije ili vazospazam. S druge strane, smanjena brzina može uputiti na snižen intrakranijski perfuzijski tlak, povišen intrakranijski tlak ili čak smrt moždanog debla (144). Stenoza ili vazospazam arterijskog segmenta definira se kao povećanje u srednjoj brzini protoka krvi za više od 30 cm/s, duž tijeka arterije 5 – 10 mm s jedne strane u usporedbi s odgovarajućom brzinom kontralateralne strane (145).

TCD ne služi samo u dijagnostičke svrhe, već u monitoriranju i terapiji. Neinvazivan je, relativno jeftin, može dati informaciju o kolateralnom toku kroz različite ogranke Willisovog kruga kod bolesnika s cerebrovaskularnim poremećajima (43). To je jedini dijagnostički instrument koji osigurava informacije u realnom vremenu o moždanoj hemodinamici tijekom produženog vremena monitoriranja, kao i detekciju embolizacije moždanih arterija (146,147). Može odrediti moždane hemodinamske posljedice ekstrakranijske karotidne stenoze i pomoći identificirati lezije koje su prikladne za intervencijsku terapiju (148). U usporedbi s CT angiografijom, TCD pokazuje 79 % senzitivnosti i 94 % specifičnosti u otkrivanju intrakranijskih stenoza. Također detektira alterirajuće signale protoka u stražnjoj cirkulaciji, koji upućuju na sindrom krađe krvi (139) i detektira desno-lijevi šant (149,150). Izuzetno je koristan pri mjerenju moždane vazoreaktivnosti (151). Također je vrlo prikladan za određivanje donje granice moždane autoregulacije (152). Primjena je važna i kod monitoriranja brzina protoka u prevenciji moždanog udara kod anemije srpastih stanica (153), kao i dodatni dijagnostički test za potvrdu moždane smrti (154). Poznato je da kontinuirano TCD monitoriranje tijekom sistemske trombolize povećava stupanj otapanja tromba u akutnom ishemijskom moždanom udaru (155–157). U sklopu multimodalne monitoring strategije neurokritičnih bolesnika TCD ima rastuću ulogu u rutinskom praćenju (141). Služi za neinvazivno monitoriranje intrakranijskog tlaka (158).

Ograničenja primjene TCD-a su operater-ovisna interpretacija nalaza, insuficijentan temporalni akustični prozor i nedostatak slikovnog prikaza (159). TCD je sada već tradicionalna starija metoda procjene moždane hemodinamike. Unatoč tome, pokazao je prednost pred nekim novim neinvazivnim tehnikama mjerenja kao što je npr. ultrazvučno

vođena infracrvena spektroskopija kod koje indeks moždanog protoka krvi otkriva promjene samo kod hiperkapnije, a ne i hipokapnije te pokazuje manju senzitivnost u odnosu na TCD (160). TCD osigurava informacije o moždanoj hemodinamici u realnom vremenu, dopušta produljeno monitoriranje i ima odličnu vremensku rezoluciju. Napredne aplikacije TCD-a su sastavni dio obrade neurologa za evaluaciju različitih mehanizama cerebralne ishemije. TCD pomaže planiranju, monitoriranju, procjeni učinkovitosti liječenja kao i utvrđivanju prognoze bolesti (161). Koliki je značaj TCD-a govori podatak da ga neki, zbog njegovih kliničkih mogućnosti postavljanja dijagnoze i praćenja cerebrovaskularnih bolesti, nazivaju „stetoskopom za mozak“ (162).

1.5. Kronična opstruktivna plućna bolest

Kronična opstruktivna plućna bolest je djelomično reverzibilna opstrukcija dišnih puteva s visokom i kontinuirano povećanom smrtnošću. Prema statističkim podacima iz razvijenih zemalja, učestalost pojavnosti ove bolesti je oko 6 % u općoj populaciji. Pri tome se češće javlja u muškaraca nego žena, najčešće nakon četvrtog desetljeća života. Promjene životnih navika sa sve učestalijim pušenjem i među pripadnicima ženskog spola, pridonose smanjenju te spolne razlike. Procjenjuje se da je u Republici Hrvatskoj prevalencija KOPB-a 10–15 % u odrasloj populaciji, osobito u gradskim uvjetima života gdje je češća zagađenost okoliša (163–165). Trenutno je KOPB četvrti vodeći uzrok smrti u svijetu (166).

Ključni dijagnostički kriterij za KOPB je, prema Globalnoj strategiji za dijagnosticiranje, liječenje i prevenciju KOPB-a (*engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) omjer post-bronhodilatatornog forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (*engl. Forced Expiratory Volume in the one second, FEV₁*) prema forsiranom vitalnom kapacitetu (*engl. Forced Vital Capacity, FVC*), odnosno FEV_1/FVC omjer $< 0,70$. Takav omjer potvrđuje prisustvo trajne opstrukcije dišnog puta, pa tako i prisutnost KOPB-a kod bolesnika s odgovarajućim simptomima. Prema nalazu spirometrije i klasifikaciji ozbiljnosti opstrukcije dišnog puta KOPB bolesnika zasnovanoj na FEV_1 (GOLD klasifikacija) dijele se u četiri stupnja težine: blaga (I. stupanj) KOPB – $FEV_1 \geq 80$ % očekivanih vrijednosti; umjerena (II. stupanj) KOPB – 50 % $\leq FEV_1 < 80$ % očekivanih vrijednosti; teška (III. stupanj) KOPB – 30 % $\leq FEV_1 < 50$ % očekivanih vrijednosti i vrlo teška (IV. stupanj) KOPB – $FEV_1 < 30$ % očekivanih vrijednosti (167,168). Bolesnici s KOPB podložni su

egzacerbacijama koje se definiraju kao akutno pogoršanje bolesnikovog stanja u odnosu na stabilno i unutar normalnih dnevnih varijacija koje traži promjenu uobičajene terapije (169).

Dijagnoza KOPB-a često je podcijenjena. U razvijenim zemljama svijeta, samo u 25 % slučajeva dijagnoza se postavlja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Studija u Danskoj pokazala je da se većina bolesnika dijagnosticira tijekom pregleda u hitnoj ambulanti ili tijekom bolničkoga liječenja zbog egzacerbacije KOPB-a, većinom u uznapređevaloj fazi (170). Studija rađena u Španjolskoj pokazala je da veliki dio bolesnika s KOPB-om ostaje neprepoznat sve do kasne faze bolesti. U trenutku postavljanja dijagnoze gotovo 95 % bolesnika imalo je opstruktivne poremećaje ventilacije srednjeg do visokog stupnja (171). Studija u Velikoj Britaniji pokazala je da čak 80 % ispitanika koji su zadovoljili spirometrijske kriterije za dijagnozu KOPB-a nisu imali postavljenu dijagnozu. Čak i u skupini ispitanika s teškom i vrlo teškom opstrukcijom, manje od 50 % bilo je odgovarajuće dijagnosticirano (172).

Pušenje cigareta je najčešće identificiran rizični čimbenik za KOPB (27). Unatoč tome, samo manjina pušača razvije klinički značajne KOPB simptome (28). Samo 15 – 20 % pušača cigareta razvije bolest (29), a rizik bolesti povećava se s brojem popušanih cigareta (30). Prestanak pušenja ima najveći kapacitet utjecaja na prirodni tijek KOPB-a i ključ je za prevenciju budućih KOPB egzacerbacija (173,174). Međutim, i kod bivših pušača postoje dokazi niskog stupnja sistemske upale u onih s kroničnom opstrukcijom dišnih puteva. To sugerira da, kad se jednom razvije, prestanak pušenja možda i neće usporiti progresiju bolesti (175).

KOPB je multisistemska bolest često udružena s multiplim komorbiditetima koji doprinose simptomima, egzacerbacijama, hospitalizacijama i mortalitetu. Komorbiditeti su prema organskim sustavima respiratorni (astma, pneumonija, plućna embolija, opstruktivna apneja spavanja, karcinom pluća), kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, metabolički sindrom (abdominalna pretilost, povišeni trigliceridi, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, povišena razina glukoze u krvi i /ili inzulinska rezistencija, osteoporoza i osteopenija), zloćudne bolesti (osim karcinoma pluća, povećan rizik i od ekstrapulmonalnih zloćudnih bolesti) te raznih drugih poremećaja (kronična bubrežna insuficijencija, gastroezofagealni refluks, depresija). Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti u bolesnika s blagom do umjerenom KOPB (176). KOPB bolesnici imaju prevalenciju kardiovaskularnih bolesti (definiranih kao ishemična bolest srca, moždani udar i/ili

tranzitorna ishemična ataka) 20 – 22 % u usporedbi s 9 % kontrola bez KOPB-a. Ovo je osobito naglašeno u teškom stupnju bolesti – GOLD stupanj III. i IV. (177). Srčana slabost je vodeći uzrok hospitalizacija, nakon čega slijedi infarkt miokarda i moždani udar (178). Bolesnici s KOPB su u povećanom riziku za moždani udar i infarkt miokarda, a rizik je veći u tjednima koji slijede nakon akutne egzacerbacije KOPB. Jedan do pet dana nakon akutne teške egzacerbacije, rizik za infarkt miokarda povećan je 2 – 3 puta u odnosu na stabilnu KOPB. Za moždani udar studije govore da je taj rizik povećan u rasponu od 1,26 puta tijekom 5 tjedana, pa sve do 6,66 puta tijekom 7 tjedana od početka akutne teške egzacerbacije u odnosu na stabilnu KOPB (179,180). Uzrok smrti KOPB bolesnika vjerojatnije će biti komorbiditet nego sama KOPB (181). Komorbiditeti utječu na ishod KOPB egzacerbacija, a prevalencija komorbiditeta povezana je s lošim ishodom (182). Komorbiditeti u KOPB značajno utječu na kvalitetu života, frekvenciju egzacerbacija i povezane su s lošijim kliničkim ishodom nego svako stanje posebno (16–18). Ukupni troškovi liječenja komorbiditeta u KOPB bolesnika također su značajni (183).

Nedavni dokazi povezali su KOPB s moždanom bolesti malih krvnih žila u obliku povećane prisutnosti lezija moždane bijele tvari (13) i veće prevalencije moždanih mikrokrvarenja u dubokim i infratentorialnim lokacijama (14). Pomoću metoda difuzijske i funkcionalne MR, kod bolesnika u stabilnoj ne-hipoksemičnoj KOPB, nađen je reduciran integritet bijele tvari kroz mozak i difuzno narušena funkcionalna aktivacija sive tvari, što može pridonijeti kognitivnoj disfunkciji. Mikrostrukturalni integritet bijele tvari, ali ne i funkcijska aktivacija sive tvari, neovisna je o pušenju i cerebrovaskularnom komorbiditetu. Mehanizmi oštećenja su nepoznati, ali možda uključuju mikrocirkulaciju, odnosno moždanu bolest krvnih žila uzrokovanu KOPB-om (13). Cerebrovaskularne bolesti česte su u KOPB bolesnika. U studiji je nađeno da je prevalencija moždanog udara 9,9 % kod KOPB bolesnika za razliku od 3,2 % u općoj populaciji. U longitudinalnom je dijelu te studije KOPB bila povezana s 2,8 puta povećanom incidencijom akutnog moždanog udara (15). Incidencija svih podtipova moždanog udara je povećana u KOPB, osobito tijekom prvih godina nakon postavljene dijagnoze KOPB-a (19).

Povezanost između KOPB i moždanog udara može ovisiti o zajedničkim čimbenicima rizika kao što su starenje i pušenje ili povezanosti KOPB s tradicionalnim čimbenicima rizika za moždani udar. Osim toga predloženo je da i KOPB-ovisna sistemska upala i oksidativni stres mogu imati važnu ulogu potičući cerebralnu vaskularnu disfunkciju i hiperaktivnost trombocita (184,185).

Sistemska upala u KOPB značajno doprinosi razvoju cerebrovaskularne bolesti, osobito ateroskleroze putem endotelne disfunkcije (186). Postoje eksperimentalni i klinički dokazi da povećan oksidativni stres uzrokuje plućnu upalu i prelijevanje proinflammatoryh medijatora u sistemska cirkulaciju, što uzrokuje trajni sistemski upalni odgovor, mijenja strukturu krvnih žila kroz vaskularno remodeliranje i arterijsku krutost te vodi do ateroskleroze. Dodatno, regulacija vazoaktivnih tvari koje proizvodi endotel (npr. NO), koje kontroliraju tonus krvnih žila promijenjena je zbog oksidativnog oštećenja vaskularnih endotelnih stanica uzrokujući tako vaskularnu disfunkciju kao ključni pokretač cerebrovaskularne bolesti (166).

Studije s KOPB pokazale su povećane serumske vrijednosti markera sistemske upale kao što su C-reaktivni protein, fibrinogen, serumskog amiloid i različitih proinflammatoryh citokini koji su još viših vrijednosti tijekom akutne egzacerbacije bolesti (187,188). Povišene razine proinflammatoryh citokina nađene su u serumu i nakon moždanog udara te koreliraju s težinom moždanog udara i veličinom infarcirane zone (189). Sistemski oksidativni stres prepoznaje se u obliku povećane koncentracije vodikovog peroksida (H_2O_2) u kondenzatu izdahnutog zraka pušača i bolesnika s KOPB u usporedbi s nepušačima koja se još dodatno povećava tijekom egzacerbacija (190). Koncentracija produkata lipidne peroksidacije malondialdehida također je stalno povećana u izdahnutom zraku i krvi bolesnika s KOPB (191). Oksidativnom stresu se suprotstavlja antioksidativni obrambeni sustav. Unutar pleuralne tekućine postoje enzimatske i neenzimatske antioksidativne tvari. Studije su pokazale da KOPB bolesnici imaju sniženu razinu tih antioksidansa (191–193). Unatoč dokazanom povećanom riziku za moždani udar u KOPB, još nije dokazana povezanost između prisutnosti KOPB i stupnja težine moždanog udara, odnosno kratkoročnog mortaliteta. Međutim, sistemska upala i oksidativni stres u KOPB ključni su mehanizmi i za moždanim udarom uzrokovano oštećenje mozga, tako da se može pretpostaviti da će prisutnost KOPB-a također uzrokovati pogoršanje težine moždanog udara (184). Poznato je i da moždani udar uzrokuje oštećenje same plućne funkcije, što je dokazano oštećenim refleksom kašlja, slabošću respiratorne muskulature i povećanom sklonosti razvoja pneumonije (194,195). Pogoršanje plućne funkcije zbog moždanog udara, ali i kronične upalne bolesti dišnih puteva kao neovisni čimbenik rizika, doprinose povećanju dugoročnog mortaliteta nakon moždanog udara (184,196).

Bolesnici s KOPB imaju i povećanu aktivaciju trombocita, s daljnjim povećanjem aktivacije tijekom akutne egzacerbacije (197). Studija u kojoj su korišteni antitrombocitni lijekovi, pokazala je značajnu redukciju kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta u KOPB bolesnika unutar jedne godine od posljednje egzacerbacije. Rezultati su pokazali da takvo liječenje

tijekom akutne egzacerbacije može prevenirati agregaciju trombocita i trombozu (198). Vrijednost CRP-a u krvi pozitivno korelira s aktivacijom trombocita i sustava koagulacije/fibrinolize nakon moždanog udara, sugerirajući moguću vezu između upale i koagulacije (199). Također, višak reaktivnih kisikovih vrsta (*engl. Reactive Oxygen Species*, ROS) kao što su H₂O₂ može dovesti do hiperaktivnosti trombocita i protrombotskih učinaka (200). Tako da KOPB-specifična upala i oksidativni stres mogu utjecati na rizik za moždani udar povećavajući osjetljivost za trombotičke i embolijske događaje. Brojne studije pokazale su da akutne i kronične, virusne i bakterijske, većinom respiratorne infekcije predstavljaju neovisni čimbenik rizika za moždani udar. Veze između upale i koagulacije mogu objasniti vezu između infekcija i samog moždanog udara (201). Budući da je prisutna sistemska upala pojačana tijekom akutne egzacerbacije, vjerojatno to može biti mehanizam povećanog rizika za moždani udar u KOPB bolesnika u tjednima nakon akutne egzacerbacije bolesti (202,203). Uvjerljivo je da osim povećanog rizika za moždani udar, KOPB-specifična upala i oksidativni stres mogu pogoršati ozbiljnost moždanog udara i funkcionalni ishod (184). Globalno opterećenje bolestima (*engl. The Global Burden of Disease*) pokazalo je da su KOPB i moždani udar dva od deset vodećih uzroka izgubljenih godina života zbog bolesti (*engl. Disability-Adjusted Life Years*) (20,21).

Prethodne studije pokazale su da KOPB bolesnici imaju oštećen cerebrovaskularni odgovor na hiperkapniju. U studiji s blagom KOPB nađeno je da bolesnici imaju početni stupanj autonomne disfunkcije koja je u KOPB pušača povezana s oštećenom moždanom vazoreaktivnošću. Čini se da je oštećenje tipično za pušače, neovisno o KOPB statusu. Poboljšanje znakova cerebrovaskularne abnormalnosti nakon jednostavnih postupaka koji stvaraju prolazno poboljšanje autonomne modulacije kardiovaskularnog sustava, sugeriraju da su te abnormalnosti u velikom dijelu funkcionalne i vjerojatno se mogu popraviti prikladnom terapijom (22). U studiji s umjerenom KOPB, bolesnici su bili izloženi kroničnoj hiperkapniji primjenom testa „ponovnog disanja“ (*engl. re-breathing test*) i intravenske aplikacije vazodilatatora acetazolamida. U usporedbi sa zdravim kontrolama, nije bilo statistički značajne razlike u početnoj srednjoj brzini moždanog protoka. KOPB bolesnici su pokazali smanjenu moždanu vazoreaktivnost na oba hiperkapnijska podražaja. Zaključeno je da je moždani protok krvi normalan u kroničnoj hiperkapniji, a mehanizam kojim je to postignuto vodi do smanjene moždane vazoreaktivnosti (23). U studiji postmenopauznih žena s umjerenom KOPB povezanom s pušenjem, također je nađena cerebrovaskularna disfunkcija. Smanjena razina estrogena koji ima vazoaktivan i antioksidativni učinak u ispitivanoj

populaciji, sugerira da povećana razina sistemskog oksidativnog stresa može imati utjecaj na smanjen cerebrovaskularni odgovor na CO₂ (24). Sve ove studije uključile su samo prednju moždanu cirkulaciju.

1.6. Oksidativni stres

Oksidativni stres je stanje u kojem je koncentracija ROS-a prolazno ili kronično uvećana, oštećuje stanični metabolizam, njegovu regulaciju i stanične komponente (204). ROS su produkti normalnog staničnog metabolizma. Njihov glavni izvor je molekularni kisik. To su izrazito reaktivni kemijski oblici budući da se nespareni elektroni nastoje spojiti tvoreći stabilne elektronske veze te, da bi postigli ravnotežu, narušavaju stabilnost drugih molekula u okolini i pokreću lančanu reakciju. Kontinuirano se proizvode u svakoj stanici tijekom normalnih metaboličkih procesa. Kada njihova proizvodnja nadmaši mehanizme antioksidativne obrane, nastaju štetni učinci (29). Činjenica je da je preko 200 bolesti ljudi povezano s povećanom razinom oksidativnog stresa, ali nije nužno njihov jedini uzrok (205). Oksidativni stres pojavljuje se kad su domaćinovi antioksidansi insuficijentni ili se ne mogu dovoljno povećati da bi neutralizirali povećano oksidativno opterećenje. To bi trebao biti cilj liječenja, bilo smanjenje stvaranja oksidansa ili povećanje antioksidansa (26,166,206). Oksidativni stres ima glavnu ulogu u procesu starenja svih stanica (207).

Endotelna disfunkcija jasno je povezana s oksidativnim stresom i mortalitetom povezanim s kardiovaskularnom bolešću (208). Vodeće su bolesti i rizički čimbenici globalnog mortaliteta i godina života izgubljenih zbog bolesti: hipertenzija, ishemična bolest srca, pušenje cigareta i cerebrovaskularne bolesti. Endotelna disfunkcija je prognostički marker za te kardiovaskularne događaje i mortalitet. Ona rezultira vazokonstriktivnim, proinformativnim i proaterotrombotskim učincima koji vode do oštećene regulacije perfuzije i/ili vaskularnog tonusa. To je multifaktorijski proces. Osim klasičnih rizičnih faktora, snažni pokretači endotelne (vaskularne) disfunkcije su i starenje, upala, faktori okoliša, mentalni i oksidativni stres. To rezultira aterogeneozom, koronarnom arterijskom bolesti i ishemijom miokarda (87). Endotelna disfunkcija ima središnju ulogu u nastanku i progresiji aterosklerotskog plaka (89). Na vaskularnoj razini, endotelna disfunkcija se prezentira kao rana ateroskleroza (209). Oksidativni stres induciran povećanom proizvodnjom ROS-a ključni je mehanizam ateroskleroze (210).

Produkcija ROS-a u stijenci krvne žile povećana je u svim stanjima koje smatramo čimbenicima rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, kao što su hipertenzija, šećerna bolest, pušenje i dislipidemija (211). ROS ima ulogu u vaskularnoj disfunkciji na izravan način putem dilatatornog učinka H_2O_2 i neizravno smanjenjem bioraspoloživosti NO, što potiče superoksid anion (O_2^-) na stvaranje peroksinitrita ($ONOO^-$) (212). Smanjenjem bioraspoloživosti NO, ova reakcija ($O_2^- + NO \rightarrow ONOO^-$) može zatim utjecati na cerebrovaskularni tonus uzrokujući vazokonstrikciju (213).

Patogeneza ateroskleroze uključuje aktivaciju proinflamatornih signalnih puteva, ekspresiju citokina/kemokina i povećan oksidativni stres (206). Biomarkeri upale su neovisni čimbenici rizika za kardiovaskularne događaje. Oksidativni stres i upala međusobno su povezane jer upalni proces, koji pokušava popraviti oksidativno oštećenje, može uzrokovati veći oksidativni stres i tako rezultirati endotelnom disfunkcijom (209). Zato se ateroskleroza sada smatra kroničnom vaskularnom upalnom bolesti, povezanom s oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom (210,214). Navedeni procesi rezultiraju promjenom vaskularne reaktivnosti (89).

Povećan oksidativni stres igra važnu ulogu u patogenezi KOPB-a. Postoji nježna ravnoteža između toksičnosti oksidansa i zaštitne funkcije intracelularnih i ekstracelularnih antioksidativnih obrambenih sustava. Glavni antioksidansi u plućima su: enzimatski (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza, tireoredoksin, peroksiredoksin, glutation transferaza) i neenzimatski antioksidansi (vitamin A, C, E, β -karoten, glutation). Oksidativni stres pojačava upalni odgovor utjecajem na intracelularne signalne puteve koji vode oslobađanju upalnih medijatora, oštećuje fagocitozu apoptotičkih stanica i slabi mogućnost kortikosteroida da smanji ekspresiju proupalnih gena. Upala, lipidna peroksidacija, proteinska oksidacija i oštećenje DNA rezultiraju oštećenjem tkiva, mijenjaju funkciju proteina i ekspresiju gena, remodeliraju ekstracelularni matriks i sekreciju sluzi (25,193).

Pušenje cigareta najčešće je identificiran rizični čimbenik za KOPB (27). Pušenje oštećuje endotelnu funkciju, povećava oksidativni stres, aktivaciju trombocita, upalu te potiče proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila, doprinoseći tako aterosklerozi (215). Svaki udisaj cigaretnog dima sadrži više od 10^{14} slobodnih radikala koji potiču endogenu produkciju ROS-a (31). Ključni faktor u toksičnosti odnosi se na metaboličku funkciju alveolarnih makrofaga. Inhibirana je bakterijska fagocitoza i mitohondrijska

funkcija. Mitohondrijska disfunkcija i ROS mogu stvoriti povratnu petlju gdje mitohondrijski ROS može dalje inhibirati funkciju mitohondrija. Dok prestanak pušenja može usporiti oštećenje u KOPB, imunitet pluća ostaje trajno oštećen (216). NO omogućava normalnu vaskularnu funkciju i tonus. Za njegovu sintezu odgovoran je enzim endotelna NO sintetaza. Cigaretetni dim uzrokuje acetilaciju ovog enzima u endotelnim stanicama, tako smanjuje aktivnost enzima i produkciju NO (217). Povećanje ROS-a i smanjena raspoloživost NO sprječavaju vazodilataciju i tako potiču endotelnu disfunkciju (166). Antioksidansi i antioksidativni enzimi imaju ključnu ulogu protiv oksidativnog stresa u pušača i KOPB pluća (218).

Neravnoteža oksidans-antioksidans igra važnu ulogu u različitim stupnjevima težine KOPB-a (219). Budući da su ROS općenito nestabilni, prereaktivni, u maloj koncentraciji (10^{-5} – 10^{-9} mol) i imaju trajanje poluživota prekratko (10^{-6} – 10^{-9} s) da bi bilo moguće njihovo izravno mjerenje u tkivima i tjelesnim tekućinama, prikladnije je određivanje produkata oksidacije, uključujući lipidnu peroksidaciju i produkte oksidiranih proteina, kao i različite antioksidanse (220). Budući da je teško mjeriti svaki antioksidans posebno, razvijene su različite metode koje određuju TAS u različitim biološkim uzorcima. Neke od tih metode mogu odrediti TAS u plazmi KOPB bolesnika (25).

Izvještaji o odnosu između neravnoteže oksidans-antioksidans i plućne funkcije pokazuju kontradiktorne rezultate (32). U studiji sa stabilnom KOPB, umjerenog do teškog stupnja bolesti, koristili su fizičku aktivnost u obliku voljne kontrakcije mišića kvadricepsa dominantne noge za indukciju oksidativnog stresa. Rezultati nisu pokazali promjene u serumskim razinama TAS-a niti upalnih citokina prije i nakon vježbe kod KOPB bolesnika i zdravih kontrola. Zaključeno je da lokalna vježba nije uzrokovala sistemsku upalnu reakciju, tako niti promjene u vrijednostima TAS-a kod KOPB i kontrola (34). Druga studija sa stabilnom KOPB, umjerenog do teškog stupnja također nije našla statistički značajnu razliku u serumskoj razini TAS-a u odnosu na kontrole (33). Nasuprot tome, studija sa stabilnom KOPB blagog to teškog stupnja, našla je značajno smanjenje razine TAS-a, kao i povišenu razinu indeksa oksidativnog stresa u plazmi u usporedbi s kontrolama. Na taj način su autori dokazali oštećenu ravnotežu oksidans-antioksidans u KOPB bolesnika svoje populacije (32). U nedavnoj studiji sa stabilnom KOPB, blagog do teškog stupnja bolesti, razina TAS-a bila je značajno niža u KOPB bolesnika, osobito sadašnjih pušača u usporedbi s kontrolama. U skupini pušača-kontrola koji nisu razvili KOPB nađena je povišena razina TAS-a, što je objašnjeno kao mogući adaptivni mehanizam da ne dođe do razvoja bolesti (35). U studiji bez

obilježja aktivnosti bolesti, nalazi pokazuju niži TAS u bolesnika u usporedbi s kontrolama, potvrđujući prisutnost sistemske oksidans-antioksidans neravnoteže kod KOPB bolesnika (36). Neki su autori našli značajno smanjenje TAS-a samo u egzacerbaciji KOPB (37,38). Ranije studije, koje su uspoređivale TAS i stupanj opstrukcije dišnog puta u KOPB bolesnika, nisu našle značajne razlike (32,35,39,40).

Postoji jasna potreba za identifikaciju prikladnog biomarkera radi otkrivanja bolesti, monitoriranja njezine progresije, egzacerbacija i odgovora na terapiju. Radi navedenog, izbor periferne krvi među drugim biološkim uzorcima prikladan je zbog neinvazivnosti uzimanja uzoraka, mogućnosti ponavljanog mjerenja i učinkovitosti u praćenju sistemskih učinaka kao što je oksidativni stres (25).

2. HIPOTEZA

Moždana vazoreaktivnost reducirana je u bolesnika s KOPB, a povezana sa stupnjem bolesti i razinom oksidativnog stresa.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati udio poremećaja moždane vazoreaktivnosti kod bolesnika s KOPB.
2. Ispitati stupanj poremećaja moždane vazoreaktivnosti u odnosu na težinu KOPB-a.
3. Ispitati povezanost između stupnja težine KOPB-a i sistemskog oksidativnog stresa.
4. Ispitati povezanost vrijednosti TAS-a i moždane vazoreaktivnosti.
5. Ispitati povezanost između moždane vazoreaktivnosti ACM i AB kod KOPB bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je provedeno kao presječna opservacijska studija.

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Općoj županijskoj bolnici Našice, između ožujka i kolovoza 2018. Ispitanici su bili iznad 18 godina, oba spola, 90 s dijagnozom KOPB-a, prema međunarodno ustanovljenim GOLD kriterijima i 30 zdravih dobrovoljaca.

Isključni kriteriji bili su: prethodna cerebrovaskularna bolest, značajna stenoza karotidne arterije (>50 %), TCD signal neodgovarajući za interpretaciju, perzistirajuća fibrilacija atrijske, aktivna maligna bolest, febrilno stanje, akutna egzacerbacija KOPB-a unutar 2 mjeseca od istraživanja, terapija nesteroidnim antireumaticima i antioksidativima (vitamini A, C i E). KOPB bolesnici s rizičnim čimbenicima za moždani udar, kao što su arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, ishemična bolest srca i šećerna bolest, bili su uključeni i pod terapijskom kontrolom. Zdravi dobrovoljci bili su bez anamneze plućne bolesti, cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i uzimanja bilo kakvih lijekova ili dodataka prehrani.

Za uočavanje srednjeg učinka u razlici numeričkih varijabli između četiriju nezavisnih skupina ispitanika, uz učinak od 0,35, razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,9, minimalna potrebna veličina uzorka ukupno je 120 ispitanika (izračun napravljen pomoću programa G*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka).

Da bi se dosegnoo statistički pouzdan broj ispitanika, proveden je probir kod 106 KOPB bolesnika i 35 kontrola. Isključeno je 15 KOPB bolesnika, a 4 kontrole zbog neodgovarajućeg TCD signala za interpretaciju, 1 KOPB zbog značajne asimptomatske karotidne okluzije i 1 kontrola zbog značajne asimptomatske karotidne subokluzije.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku (Br. 2158-61-07-17-209) i Etičko povjerenstvo Opće županijske bolnice Našice (Br. 01-497/3-2017). Svi su podaci bili anonimni i istraživanje je vođeno u

sukladnosti s amandmanima Helsinške deklaracije. Informirani pristanak dobiven je od svih ispitanika uključenih u istraživanje. Svi su ispitanici potpisali informirani pristanak prije uključivanja u istraživanje.

4.3. Dizajn istraživanja

Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine, svaka skupina od trideset ispitanika. KOPB su definirani spirometrijskim nalazom – omjerom $FEV_1/FVC < 0,70$, koji potvrđuje prisustvo trajne opstrukcije dišnog puta, pa tako i prisutnost KOPB-a kod bolesnika s odgovarajućim simptomima. KOPB ispitanici podijeljeni su prema nalazu FEV_1 (GOLD klasifikacija) kao: prva skupina blaga KOPB – $FEV_1 \geq 80\%$ očekivane vrijednosti; druga skupina umjerena KOPB – $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ očekivanih vrijednosti; treća skupina teška/vrlo teška KOPB – $FEV_1 < 50\%$ očekivanih vrijednosti (167,168). Četvrta skupina bili su zdravi dobrovoljci.

Prema broju egzacerbacija, KOPB ispitanici podijeljeni su u ne-egzacerbatore (*engl. non-exacerbators*) bez egzacerbacija; ne-česte egzacerbatore (*engl. non-frequent exacerbators*) s jednom i česte egzacerbatore (*engl. frequent exacerbators*) s dvije ili više egzacerbacija u prethodnoj godini (221).

Da bi se isključila značajna stenoza karotidnih arterija, učinjen je ekstrakranijski kolor dopler i power dopler s linearnom sondom (VF 10-5 linearna ultrazvučna sonda, Simens Acuson X300, Njemačka). Ispitanici su zamoljeni da se suzdrže od konzumiranja kofeina, alkohola i težih vježbi najmanje 12 sati prije sudjelovanja u istraživanju. Spirometriju (Spiroscout[®] Ganshorn, Njemačka) učinila je svim ispitanicima specijalizirana tehničarka prema ATS/ERS standardima (*engl. American Thoracic Society/ European Respiratory Society*) (222).

Ispitanici su ispitani o drugim komorbiditetima, terapiji, rizičnim čimbenicima, navikama (bez konzumiranja ili umjereno konzumiranje alkohola, pušenje). Definirani su bivši pušači kao oni koji su prestali pušiti najmanje godinu dana prije početka istraživanja, zato što za druge postoji vjerojatnost da će ponovno početi (223). Za pušače su *pack-years* („pušačke godine“) izračunate po formuli: broj cigareta po danu x broj godina pušenja / 20 (32). Definirano je blago pušenje (*engl. light smoking*) ono s < 20 *pack-years*, a teško pušenje (*engl. heavy smoking*) ≥ 20 *pack-years* (224).

Učinjena su antropometrijska mjerenja, izmjerena težina i visina ispitanika. Određen je indeks tjelesne mase (ITM) i izražen kao težina (kg) / visina (m²). Izmjeren je krvni tlak (Riester, Njemačka) i uzeta krv za biokemijsku analizu. Puls i periferna oksigenacija kontinuirano su monitorirane tijekom TCD snimanja (Nonin, Inc. Plymouth, Sjedinjene Američke Države).

4.3.1. TCD monitoriranje

TCD snimanje (DigiLite™, Rimed, Industrial Park Raanana, Izrael) i test zadržavanja daha ACM učinjeni su po protokolu (4,225) (Slika 1).



Slika 4.1. Položaj ultrazvučne sonde na A) temporalnom i B) subokcipitalnom akustičnom prozoru

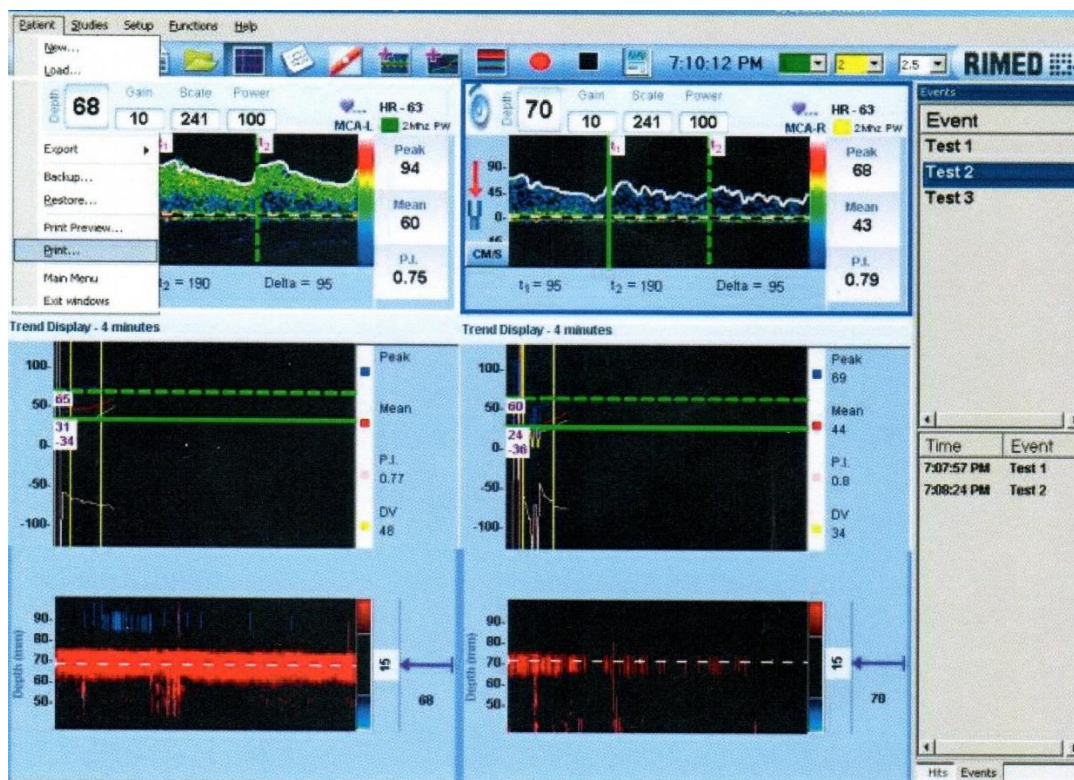
Pulsne dopler sonde (2 MHz) fiksirane su iznad oba temporalna prozora s originalnim držačem za glavu (Rimed, Industrial Park Raanana, Izrael). Insonirani su M1 segmenti obje ACM istovremeno. Zabilježena je kontinuirana brzina protoka tijekom testiranja zbog istog ugla insonacije. Nakon 5-minutnog odmora u ležećem supinacijskom položaju, početna SBSK (SBSK_{početna}) ACM definirana je kao kontinuirana srednja brzina protoka u ACM tijekom 30 sekundi mirovanja i normalnog udisanja zraka u prostoriji, izražena u cm/s. Tada su ispitanici zamoljeni da zadrže dah trajanja do 30 sekundi, nakon normalnog inspirija (da bi izbjegli Valsalva manevar). Minimum trajanja zadržavanja daha definiran je na 15 sekundi. Ako je

apneja trajala kraće od 30 sekundi, tada je to vrijeme uzeto u obzir pri izračunu. SBSK zadnje 3 sekunde perioda zadržavanja daha zabilježena je kao maksimalna SBSK (SBSK_{max}). Test je ponovljen nakon 2 minute odmora. Podaci su pohranjeni za *off-line* analizu. Za izračunavanje BHI korištena je sljedeća formula:

$$BHI = \frac{(SBSK_{max} - SBSK_{početna}) [cm/s]}{\text{trajanje zadržavanja daha [s]}}$$

Izračunat je BHI svakog testiranja na obje strane posebno, zatim srednji indeks zadržavanja daha za desnu i lijevu ACM, a nakon toga srednji indeks zadržavanja daha za ispitanika (*engl. Mean Breath Holding Index, BHI_m*).

Nakon toga je u sjedećem položaju ispitanik mirovao kroz 5 minuta. Subokcipitalni pristupom pomoću pulsne sonde 2 MHz koja je držana u ruci, izmjerena je SBSK_{početna} AB. Zatim je učinjeno testiranje AB metodom zadržavanja daha, na jednak način kao i za ACM. Zabilježena je SBSK_{max} AB. Testiranje je učinjeno dva puta s periodom odmora od 2 minute. Također je izračunat BHI_m AB (Slika 4.2. i 4.3).



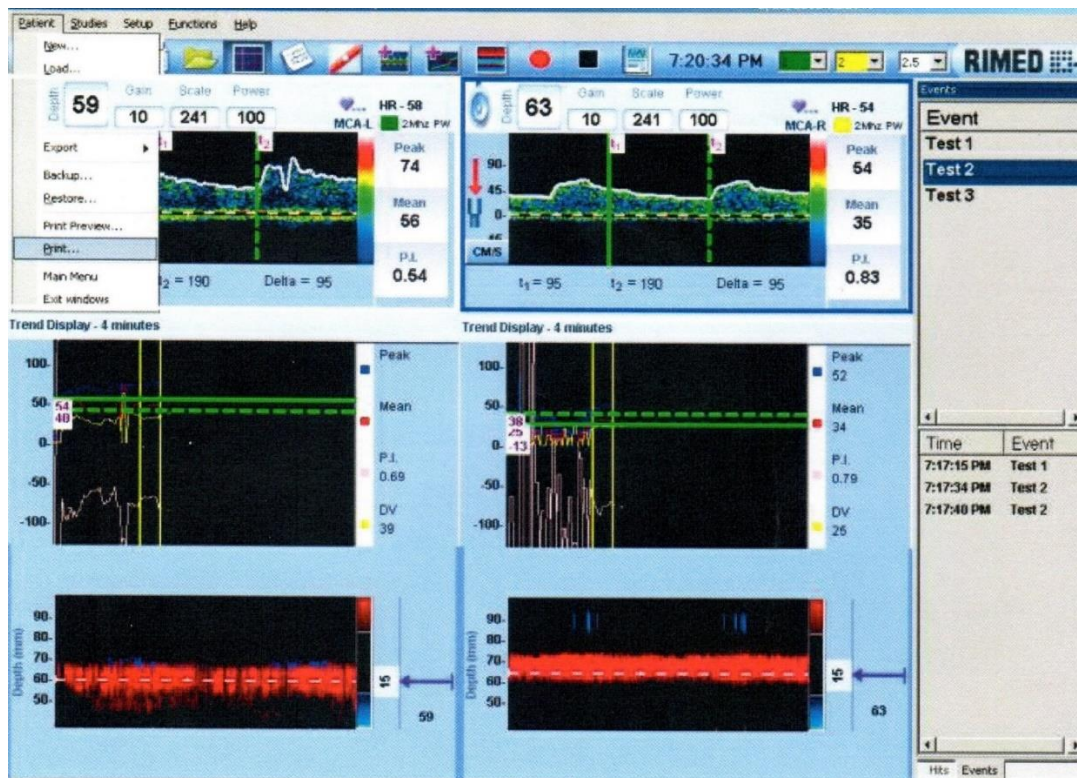
Slika 4.2. Uredna moždana vazoreaktivnost – kontrola

Muškarac, 62 god, pušač (*pack-years* = 45); FEV₁/FVC 0,82, FEV₁ 86 %

Desno SBSK početna ACM 24 cm/s, SBSK_{max} ACM 60 cm/s, t₁ 27 s, BHI ACM desno 1,333

Lijevo SBSK početna ACM 31 cm/s, SBSK_{max} ACM 65 cm/s, t₁ 27 s, BHI ACM lijevo 1,259

FEV₁/FVC – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi/ forsirani vitalni kapacitet; SBSK – srednja brzina strujanja krvi; ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. Arteria Cerebri Media*); t₁ – vrijeme zadržavanja daha (1. mjerenje), BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*)



Slika 4.3. Smanjena moždana vazoreaktivnost – KOPB ispitanik

Žena, 61 god, pušač (*pack-years* = 22); FEV₁/FVC 0,23, FEV₁ 21 %

Desno SBSK početna ACM 25 cm/s, SBSK_{max} ACM 38 cm/s, t₁ 19 s, BHI ACM desno 0,736

Lijevo SBSK početna ACM 40 cm/s, SBSK_{max} ACM 54 cm/s, t₁ 19 s, BHI ACM lijevo 0,684

FEV₁/FVC – forsirani ekspiracijski volumen u prvj sekund/ forsirani vitalni kapacitet; SBSK – srednja brzina strujanja krvi; ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. Arteria Cerebri Media*); t₁ – vrijeme zadržavanja daha (1. mjerenje), BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*)

4.3.2. Biokemijska analiza

Kapilarna i venska krv uzeta je za biokemijsku analizu. Acidobazni status analiziran je kod KOPB ispitanika (Simens RAPIDLab 348EX, Njemačka), a kompletna krvna slika (Sysmax XN-1000 SA-01, Sysmax Europe GmbH), C-reaktivni protein i TAS (analizator Beckman Coulter DXC 700 AU, Sjedinjene Američke Države) kod svih. Za analizu TAS-a učinjeno je sljedeće: uzorak krvi prikupljen je u vakuum epruvetu, nakon 10 minuta mirovanja, centrifugiran je na 4000 rpm tijekom 10 minuta, odvojen serum i zamrznut na -20 °C. Uzroci su prikupljeni do 14 dana i oni prikupljeni analizirani su u jednom danu pomoću kolorimetrijskog eseja na 600 nm. Postupak je ponavljan dok nije dostignut ciljni broj

ispitanika prema uključnim kriterijima. Drugi uzorci krvi analizirani su odmah nakon uzimanja.

Koncentracija TAS-a u plazmi mjerena je korištenjem komercijalno dostupnog TAS reagensa prema uputama proizvođača (reagensi Randox Laboratories Ltd, Velika Britanija). To je kolorimetrijska metoda. TAS esej baziran je na inkubaciji 2,2'azino-di-3-etilbenziazolin-sulfonat (ABTS) s peroksidazom (metmioglobinom) i H_2O_2 da bi se proizveo radikalni kation $ABTS^+$. On ima relativno stabilnu plavo-zelenu boju koja se očitava na 600 nm. Antioksidansi u dodanom uzorku uzrokuju supresiju produkcije boje do stupnja koji je proporcionalan njihovoj koncentraciji. Svježi serum može se uskladištiti do 36 sati na +2 do +8 °C. Uzorci se mogu držati smrznuti do 14 dana s izbjegavanjem ponovnog smrzavanja. Apsorpcija je očitana nakon točno 3 minute. Referentne vrijednosti su u rasponu 1,30 – 1,77, a rezultati izraženi u mmol/L (226).

4.4. Statističke metode

Kategorički podaci predstavljeni su apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike među kategoričkim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisher-ovim egzaktnim testom.

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalne raspodjele, te medijanom i granicama interkvartilnog raspona u slučajevima kada raspodjela ne slijedi normalnu. Sredine numeričkih varijabli od interesa ocijenjene su 95 %-tnim rasponom pouzdanosti. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina ispitanika korišten je Studentov t-test i Mann-Whitneyev U test (uz Hodges-Lehmann razliku medijana), u zavisnosti o normalnosti raspodjele. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između tri i više nezavisnih skupina korišten je Kruskal-Wallisov test (post-hoc Conover test). Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Razlike numeričkih varijabli prije i nakon provedenog testiranja testirane su Wilcoxonovim testom (227,228).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Odabrana razina značajnosti je 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019) i SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 120 ispitanika, od kojih je 30 (25 %) zdravih i 90 (75 %) ispitanika koji boluju od KOPB-a. Aritmetička sredina dobi ispitanika je 67 godina (uz standardnu devijaciju od 7,9 godina), u rasponu od 44 do 92 godine, bez značajne razlike u odnosu na zdrave i bolesne ispitanike. Vrijeme od zadnje egzacerbacije skupini ispitanika s KOPB je 5 mjeseci (interkvartilnog raspona od 3 do 8,3 mjeseca) (Tablica 5.1).

Tablica 5.1. Dob ispitanika s KOPB-om i kontrola

	Kontrolna skupina	KOPB	Razlika	95% interval pouzdanosti	P*
Dob ispitanika (godine)	66 (4)	67 (9)	1,8	-5,1 do 1,5	0,27
†Vrijeme od zadnje egzacerbacije (mjeseci)	-	5 (3 – 8,3) †	-	-	-

*Studentov T test; †Medijan (interkvartilni raspon)

U odnosu na spol, nešto je više muškaraca, 87 (72,5 %) bez značajne razlike u odnosu na skupine ispitanika prema prisutnosti bolesti. Od rizičnih faktora koji su prisutni samo kod oboljelih od KOPB-a, 65 (54,2 %) ih ima arterijsku hipertenziju, hiperlipidemija je prisutna kod 27 (22,5 %) ispitanika, ishemična bolest srca kod 27 (22,5 %), a 16 (13,3 %) ispitanika boluje od dijabetesa. Alkohol ne konzumiraju ili ga konzumiraju u manjoj mjeri svi ispitanici obje skupine.

Pušača je 43 (36 %), od kojih je značajno više 39 (43 %) oboljelih od KOPB-a (Fisherov egzaktni test, $P = 0,003$). Bivših pušača je 40 (33 %), od kojih je 8 (27 %) iz kontrolne skupine, a 32 (36 %) iz skupine oboljelih od KOPB-a, ali bez značajne razlike. Teških pušača je 40 (93 %), bez značajne razlike prema skupinama. U skupini oboljelih od KOPB u zadnjoj godini su postojale egzacerbacije kod 46 (51 %) ispitanika, od kojih ne-česti kod 37 (80 %) ispitanika (Tablica 5.2).

Tablica 5.2. Osnovna obilježja ispitanika kod kontrolne skupine i skupine oboljele od KOPB

	Broj (%) ispitanika			P*
	Kontrolna skupina	KOPB	Ukupno	
Spol				
Muškarci	20 (66,7)	67 (74,4)	87 (72,5)	0,41
Žene	10 (33,3)	23 (25,6)	33 (27,5)	
Arterijska hipertenzija				
Ne	30 (100)	25 (27,8)	55 (45,8)	< 0,001 [†]
Da	0	65 (72,2)	65 (54,2)	
Hiperlipidemija				
Ne	30 (100)	63 (70)	93 (77,5)	0,001 [†]
Da	0	27 (30)	27 (22,5)	
Ishemična bolest srca				
Ne	30 (100)	63 (70)	93 (77,5)	0,001 [†]
Da	0	27 (30)	27 (22,5)	
DM				
Ne	30 (100)	74 (82,2)	104 (86,7)	0,01 [†]
Da	0	16 (17,8)	16 (13,3)	
Konzumiranje alkohola				
Ne	30 (100)	90 (100)	120 (100)	-
Pušenje				
Ne	26 (87)	51 (57)	77 (64)	0,003 [†]
Da	4 (13)	39 (43)	43 (36)	
Bivši pušač				
Ne	22 (73)	58 (64)	80 (67)	0,37
Da	8 (27)	32 (36)	40 (33)	
<i>Pack-years</i>				
Blagi pušači	1/5	2 (5)	3 (7)	0,22
Teški pušači	4/5	36 (95)	40 (93)	
Egzacerbacije u prethodnoj godini				
Ne	-	44 (49)	44 (49)	-
Da	-	46 (51)	46 (51)	
Broj egzacerbacija u prethodnoj godini				
1	-	37 (80)	37 (80)	-
2	-	9 (20)	9 (20)	
Ukupno	30 (100)	90 (100)	120 (100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Pack-years = broj cigareta u danu x broj godina pušenja /20; blagi pušači < 20 *pack-years*; teški pušači \geq 20 *pack-years*

Prema težini bolesti podijelili smo ispitanike u tri skupine po 30 ispitanika, i to: s blagom KOPB, umjerenom KOPB i teškom KOPB.

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika s teškom KOPB-a, 71 godina, (interkvartilnog raspona od 65 do 78 godina) značajno je veća u odnosu na ispitanike s blagom ili umjerenom težinom bolesti (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,01$). Vrijeme od zadnje egzacerbacije nešto je dulje u skupini ispitanika s blagom KOPB, no bez značajne razlike u odnosu na umjerenu ili tešku kliničku sliku KOPB-a (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Dob KOPB ispitanika u odnosu na težinu bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi u odnosu na težinu KOPB-a				P*
	Blaga	Umjerena	Teška	Ukupno	
Dob ispitanika (godine)	66 (59 – 70)	68 (62 – 72)	71 (65 – 78)	68 (62 – 74)	0,01
Vrijeme od zadnje egzacerbacije (mjeseci)	6,5 (4,3 – 9,3)	5 (3 – 8)	5 (3,5 – 8,5)	5 (3 – 8,3)	0,70

*Kruskal-Wallisov test

Arterijska hipertenzija značajno je manje uočena kod ispitanika teškog oblika KOPB-a (χ^2 test, $P = 0,003$), u odnosu na blagu i umjerenu KOPB, a teška klinička slika KOPB-a značajno je učestalija kod pušača (χ^2 test, $P = 0,006$). U skupini s teškom KOPB u prethodnoj godini su značajnije češće postojale egzacerbacije, kod 25 (83 %) ispitanika, u odnosu na blagu ili umjerenu težinu bolesti (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$) (Tablica 5.4).

Tablica 5.4. Obilježja KOPB ispitanika u odnosu na težinu bolesti

	Broj (%) ispitanika u odnosu na težinu KOPB-a				P*
	Blaga	Umjerena	Teška	Ukupno	
Spol					
Muškarci	20 (66,7)	22 (73,3)	25 (83,3)	67 (74)	0,33
Žene	10 (33,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	23 (26)	
Arterijska hipertenzija					
Ne	6 (20)	4 (13,3)	15 (50)	25 (28)	0,003[†]
Da	24 (80)	26 (86,7)	15 (50)	65 (72)	
Hiperlipidemija					
Ne	21 (70)	19 (63,3)	23 (76,7)	63 (70)	0,53 [†]
Da	9 (30)	11 (36,7)	7 (23,3)	27 (30)	
Ishemična bolest srca					
Ne	25 (83,3)	19 (63,3)	19 (63,3)	63 (70)	0,15 [†]
Da	5 (16,7)	11 (36,7)	11 (36,7)	27 (30)	
DM					
Ne	25 (83,3)	24 (80)	25 (83,3)	74 (82)	0,93 [†]
Da	5 (16,7)	6 (20)	5 (16,7)	16 (18)	
Pušenje					
Ne	16 (53)	21 (70)	14 (47)	51 (57)	0,006[†]
Da	14 (47)	9 (30)	16 (53)	39 (43)	
Bivši pušač					
Ne	24 (80)	16 (53)	18 (60)	58 (64)	0,11
Da	6 (20)	14 (47)	12 (40)	32 (36)	
Ukupno	30 (100)	30 (100)	30 (100)	90 (100)	
Pack-years					
Blagi pušači	1/13	1/9	0	3 (7)	0,29 [†]
Teški pušači	12/13	8/9	16/16	40 (93)	
Ukupno	13/13	9/9	16/16	43 (100)	
Egzacerbacije u prethodnoj god.					
Ne	22 (73)	17 (57)	5 (17)	44 (49)	<0,001[†]
Da	8 (27)	13 (43)	25 (83)	46 (51)	
Ukupno	30 (100)	30 (100)	30 (100)	90 (100)	
Broj egzacerbacija					
ne-česte	7/8	12/13	18/25	37 (80)	0,28 [†]
česte	1/8	1/13	7/25	9 (20)	
Ukupno	8/8	13/13	25/25	46(100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

Pack-years = broj cigareta u danu x broj godina pušenja /20; blagi pušači < 20 pack-years; teški pušači ≥ 20 pack-years, ne-česte egzacerbacije = 1 u prethodnoj godini; česte egzacerbacije ≥ 2 u prethodnoj godini

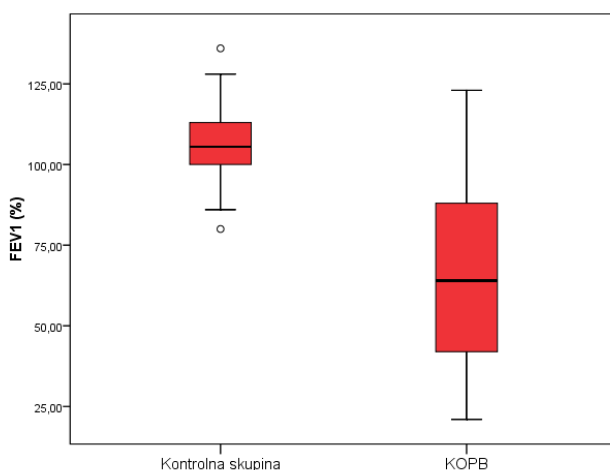
Volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi (FEV₁) značajno je viši u kontrolnoj skupini (Studentov T test, P < 0,001), dok u tjelesnoj visini, masi, ITM, tjelesnoj temperaturi, vrijednostima tlaka, u biokemijskim vrijednostima i *pack-years* nema značajnih razlika između ispitanika s KOPB-om i zdravih (Tablica 5.5, Slika 5.1).

Tablica 5.5. Vrijednosti spirometrije, antropometrijske karakteristike, tjelesne temperature, biokemijskih pokazatelja i *pack-years* ispitanika s KOPB-om i kontrola

	Aritmetička sredina (standardna devijacija)		Razlika	95% interval pouzdanosti	P*
	Kontrolna skupina	KOPB			
Omjer FEV ₁ /FVC [Medijan (interkvartilni raspon)]	0,80 (0,75 – 0,83)	0,61 (0,46 – 0,68)	0,20 [‡]	0,15 do 0,25	<0,001 [†]
FEV ₁ (%)	106 (12,7)	65 (25,5)	40,7	33,6 do 47,7	<0,001
Tjelesna visina (cm)	167 (21,6)	171 (9,7)	3,1	-8,8 do 2,5	0,28
Tjelesna masa (kg)	79 (10,4)	83 (22)	4,2	-12,5 do 4,1	0,31
ITM (kg/m ²)	27,2 (3,2)	28,7 (6,7)	1,5	-4,03 do 0,97	0,23
Tjelesna temperatura (°C)	35,3 (5,7)	35,9 (3,3)	0,64	-2,3 do 1,04	0,45
Sistolički tlak (mmHg)	130 (13)	135 (16)	5,2	-11,6 do 1,2	0,13
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (5)	81 (6)	0,8	-3,5 do 1,8	0,53
Hemoglobin (g/l)	137 (13)	143 (14)	5,7	-11,6 do 0,08	0,05
C-reaktivni protein (mg/l) [Medijan (interkvartilni raspon)]	2,2 (0,97 – 3,15)	2,6 (1,4 – 6,2)	0,6 [‡]	-0,1 do 1,6	0,08 [†]
SkO ₂ (%) [Medijan (interkvartilni raspon)]	-	93,5 (92,1 – 95)	-	-	-
<i>Pack-years</i> [Medijan (interkvartilni raspon)]	41 (17,3 – 48)	43 (33 – 55)	9 [‡]	-6,8 do 30	0,27 [†]

*Studentov T test; [†]Mann-Whitneyev U test; [‡]Hodges-Lehmann razlika medijana

FEV₁/FVC – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi/ forsirani vitalni kapacitet; FEV₁ – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi; ITM – indeks tjelesne mase; SkO₂ – saturacija kisikom kapilarne krvi; *pack-years* = broj cigareta u danu x broj godina pušenja /20



Slika 5.1. Vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) u KOPB ispitanika i kontrola

Značajno je manja vrijednost FEV_1 u KOPB ispitanika u odnosu na kontrole ($65 \pm 25,5$ odnosno $106 \pm 12,7$; $P < 0,001$).

Rezultati spirometrije ukazuju da je značajno najmanji volumen zraka izdahnut u prvoj sekundi (FEV_1) kod teškog stupnja KOPB-a (Kruskal-Wallisov test, $P < 0,001$). S obzirom na antropometrijske mjere, nema značajne razlike u tjelesnoj visini, no ispitanici umjerene težine KOPB-a značajno su najteži s medijanom mase 95 kg (interkvartilnog raspona od 70 kg do 106 kg) (Kruskal-Wallisov test, $P < 0,001$), a time i ITM, u odnosu na blagi ili teški stupanj bolesti (Kruskal-Wallisov test, $P < 0,001$). Saturacija kisikom kapilarne krvi je značajno najmanja kod ispitanika s teškom KOPB, medijana 92,6 (interkvartilnog raspona od 90,9 do 93,9) (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,004$) (Tablica 5.6).

Tablica 5.6. Vrijednosti spirometrije, antropometrijske karakteristike, tjelesne temperature, biokemijskih pokazatelja i *pack-years* u odnosu na težinu bolesti kod oboljelih od KOPB-a

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na težinu KOPB-a				P*
	Blaga	Umjerena	Teška	Ukupno	
†Omjer FEV ₁ /FVC [Medijan (interkvartilni raspon)]	0,68 (0,67 – 0,69)	0,645 (0,57 – 0,68)	0,41 (0,34 – 0,48)	0,68 (0,67 – 0,69)	<0,001
† FEV ₁ (%)	93,5 (87,8 – 103,5)	64 (56 – 69,3)	37 (31 – 42,8)	64 (42 – 88)	<0,001
Tjelesna visina (cm)	172 (162,8 – 179,3)	170,5 (167 – 182)	168 (163 – 175)	170 (165 – 176)	0,44
‡Tjelesna masa (kg)	83,5 (75 – 99,8)	95 (70 – 106)	66 (57,5 – 79,8)	78 (67 – 99,3)	<0,001
ITM (kg/m ²)	29,4 (26,9 – 31,7)	31,7 (25,9 – 35)	24 (19,9 – 29,2)	28,6 (24,1 – 33)	<0,001
Tjelesna temperatura (°C)	36,2 (36 – 36,5)	36,1 (36 – 36,3)	36,3 (36 – 36,5)	36,2 (36 – 36,4)	0,26
Sistolički tlak (mmHg)	140 (130 – 150)	132,5 (120 – 146)	130 (120 – 142,5)	132,5 (120 – 150)	0,21
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (80 – 90)	80 (80 – 85)	78 (70 – 80)	80 (80 – 80)	0,05
Hemoglobin (g/l)	136 (130,5 – 150,3)	147,5 (135 – 154)	144 (131,75 – 158)	144 (133 – 151)	0,44
C-reaktivni protein (mg/l)	2,6 (1,3 – 4,6)	2,5 (1,6 – 6,2)	2,95 (1,3 – 7,73)	2,6 (1,4 – 6,2)	0,69
SkO ₂ (%)	93,9 (92,7 – 95,1)	94,2 (93 – 95,4)	92,6 (90,9 – 93,9)	93,5 (92,1 – 95)	0,004
<i>Pack-years</i>	40,5 (31,8 – 52,5)	43 (27,6 – 51)	49 (41,5 – 73,88)	43 (33,5 – 54,4)	0,15

*Kruskal-Wallisov test (Post-hoc Conover); †na razini P < 0,05 značajne su razlike između blaga vs. umjerena, blaga vs. teška, umjerena vs. teška; ‡na razini P < 0,05 značajne su razlike između blaga vs. teška, umjerena vs. teška

FEV₁/FVC – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi / forsirani vitalni kapacitet; FEV₁ – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi; ITM – indeks tjelesne mase; SkO₂ saturacija kisikom kapilarne krvi; *pack-years* = broj cigareta u danu x broj godina pušenja /20

Nema značajne razlike u vrijednostima TAS-a u odnosu na pušački status, *pack-years*, egzacerbacije i hiperkapniju (Tablica 5.7).

Tablica 5.7. Totalni antioksidativni status (TAS) kod ispitanika s KOPB-om prema pušačkom statusu, *pack-years*, egzacerbacijama i hiperkapniji

	Medijan (interkvartilni raspon) TAS (mmol/L)	Razlika (95% interval pouzdanosti)	P
Nepušači	1,62 (1,51 – 1,80)		
Pušači	1,68 (1,58 – 1,77)		0,71*
Bivši pušači	1,70 (1,55 – 1,80)		
<i>Pack-years</i> : blagi pušači	1,52 (1,13 – 1,51)		0,05 [†]
teški pušači	1,70 (1,60 – 1,79)		
Broj egzacerbacija u prethodnoj godini			
bez egzacerbacije	1,72 (1,52 – 1,80)		
ne-česta egzacerbacija	1,65 (1,58 – 1,79)		0,45*
česta egzacerbacija	1,68 (1,52 – 1,70)		
PkCO ₂ (kPa):			
normokapnija	1,70 (1,18 – 1,80)	-0,07	0,43 [‡]
hiperkapnija	1,61 (1,49 – 1,88)	(-0,21 do 0,07) [‡]	

*Kruskal-Wallisov test (Post-hoc Conover); [†]Mann-Whitneyev U test; [‡]Hodges-Lehman razlika medijana

Pack-years = broj cigareta u danu x broj godina pušenja /20; blagi pušači < 20 *pack-years*; teški pušači ≥ 20 *pack-years*, ne-česte egzacerbacije = 1 u prethodnoj godini; česte egzacerbacije ≥ 2 u prethodnoj godini; PkCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida kapilarne krvi; hiperkapnija PkCO₂ > 6,38 kPa (referentni interval 4,66 do 6,38 kPa)

Značajno su više vrijednosti FEV₁ kod ispitanika bez egzacerbacija, a značajno najniža kod onih s čestom egzacerbacijom (Kruskal-Wallisov test, P < 0,001) (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) prema broju egzacerbacija u prethodnoj godini

	Medijan (interkvartilni raspon) prema egzacerbaciji			P*
	bez egzacerbacija	ne-česta	česta	
[†] FEV ₁ (%)	79 (61,5 – 93,5)	50 (35 – 71,8)	38 (32 – 48,3)	<0,001

*Kruskal-Wallisov test (Post-hoc Conover); [†]na razini P < 0,05 značajne su razlike između ispitanika bez egzacerbacija vs. ne-česta, i ispitanika bez egzacerbacija vs. česta egzacerbacija

Ne-česte egzacerbacije = 1 u prethodnoj godini; česte egzacerbacije ≥ 2 u prethodnoj godini

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost ITM, *pack-years*, FEV₁ i vrijednosti TAS-a kod svih ispitanika te unutar kontrolne skupine i skupine s KOPB-om.

U svih ispitanika značajna je pozitivna povezanost između *pack-years* i vrijednosti TAS (Spearmanov koeficijent korelacije Rho = 0,429; P = 0,004), a negativna povezanost između FEV₁ i TAS (Spearmanov koeficijent povezanosti Rho = -0,214; P = 0,02).

U KOPB ispitanika značajna je pozitivna povezanost između *pack-years* i TAS (Spearmanov koeficijent korelacije Rho = 0,359; P = 0,02), kao i pozitivna povezanost između FEV₁ i ITM (Spearmanov koeficijent korelacije Rho = 0,295; P = 0,005) (Tablica 5.9).

Tablica 5.9. Povezanost indeksa tjelesne mase, *pack-years*, forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi i TAS-a kod svih ispitanika, unutar kontrolne skupine i skupine s KOPB-om

	Spearmanov koeficijent korelacije ρ (P vrijednost)		
	ITM (kg/m ²)	<i>Pack-years</i>	FEV ₁ (%)
Svi			
ITM (kg/m ²)	-		0,147 (0,11)
<i>Pack-years</i>	-0,178 (0,25)	-	-0,272 (0,07)
TAS (mmol/L)	0,032 (0,73)	0,429 (0,004)	-0,214 (0,02)
Kontrola			
ITM (kg/m ²)	-		0,212 (0,26)
<i>Pack-years</i>	-0,800 (0,10)	-	-0,500 (0,39)
TAS (mmol/L)	-0,290 (0,12)	0,800 (0,10)	-0,043 (0,82)
KOPB			
ITM (kg/m ²)	-		0,295 (0,005)
<i>Pack-years</i>	-0,131 (0,43)	-	-0,210 (0,20)
TAS (mmol/L)	0,079 (0,46)	0,359 (0,02)	-0,110 (0,30)

ITM – indeks tjelesne mase; *pack-years* = broj cigareta u danu x broj godina pušenja /20; FEV₁ – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi; TAS – totalni antioksidativni status

5.2. Moždana vazoreaktivnost kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB-a

Na početku testa ispitanicima je mjerena puls i periferna saturacija kisikom. Puls prije testa značajno je viši kod oboljelih od KOPB-a, medijana 76 (interkvartilnog raspona od 65 do 87) u odnosu na zdrave ispitanike (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), dok poslije testa nema značajnih razlika u puls. Vrijednosti periferne saturacije kisikom su značajno veće prije (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$) i poslije testa (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,009$) u skupini zdravih ispitanika u odnosu na oboljele od KOPB-a (Tablica 5.10).

Tablica 5.10. Puls i periferna saturacija kisikom prije i poslije testa kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB-a

	Medijan (interkvartilni raspon)				P [†]
	Kontrola	P*	KOPB	P*	
Puls prije testa	68 (63 – 77)	0,28	76 (65 – 87)	0,25	0,02
Puls poslije testa	71 (64 – 77)		73 (66 – 85)		
Periferna saturacija kisikom (SpO ₂) prije testa (%)	97 (96 – 98)	0,09	96 (95 – 97)	0,51	<0,001
Periferna saturacija kisikom (SpO ₂) poslije testa (%)	96,5 (95 – 98)		95 (94 – 97)		

*Wilcoxonov test; †Mann-Whitneyev U test

Značajne su razlike u početnoj brzini protoka na ACM desno i lijevo u obje promatrane skupine, u kontrolnoj skupini brzina je značajno veća na desnoj, a kod oboljelih od KOPB-a na lijevoj ACM (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$). Početne brzine protoka na ACM i AB značajno su niže u skupini oboljelih od KOPB-a. Dubina insonacije ACM lijevo je značajno manja kod oboljelih od KOPB-a (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$).

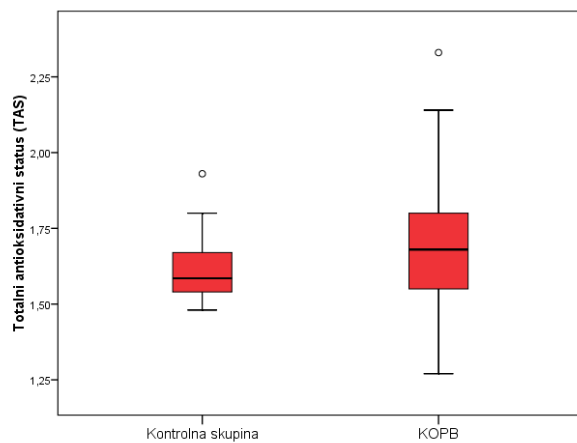
Srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB je manji, a vrijeme zadržavanja daha kod ispitivanja indeksa na AB je značajno kraće kod ispitanika s KOPB-om (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$). TAS je značajno viši kod ispitanika s KOPB-om (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.11, Slika 5.2).

Tablica 5.11. Moždana vazoreaktivnosti kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Kontrolna skupina	P*	KOPB	P*	
Brzina ACM desno (cm/s)	37 (29,8 – 44,3)	<0,001	30 (23 – 35)	<0,001	0,004
Brzina ACM lijevo (cm/s)	34,5 (30 – 40,5)		31 (23 – 39,25)		
Brzina AB (cm/s)	29,5 (26 – 30,3)	-	24,5 (17 – 30,3)	-	0,003
Dubina insonacije ACM desno (mm)	63,5 (59 – 69,3)	0,39	63 (58 – 68)	0,41	0,62
Dubina insonacije ACM lijevo (mm)	67 (60,8 – 70)		62 (58,8 – 67,3)		0,02
Dubina insonacije AB (mm)	68 (62 – 80)	-	73 (66,75 – 80)	-	0,20
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) ACM (s)	30 (26,8 – 30)	0,10 †	26 (22 – 30)	0,16 †	0,01
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) ACM (s)	30 (28 – 30)		26,5 (22 – 30)		0,001
BHI ACM desno	1,2 (1,2 – 1,4)	0,54	0,81 (0,68 – 0,93)	0,65	<0,001
BHI ACM lijevo	1,2 (1,2 – 1,4)		0,8 (0,7 – 0,9)		<0,001
BHI _m ACM	1,24 (1,16 – 1,39)	-	0,8 (0,7 – 0,9)	-	<0,001
BHI _m AB	1,07 (1,02 – 1,15)	-	0,7 (0,6 – 0,9)	-	<0,001
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) AB (s)	30 (27,25 – 30)	0,17 †	26 (21 – 30)	0,74 †	0,001
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) AB (s)	30 (28,5 – 30)		25 (21 – 30)		<0,001
TAS (mmol/L)	1,6 (1,5 – 1,7)	-	1,7 (1,5 – 1,8)	-	0,03

*Mann-Whitneyev U test; †Wilcoxon test

ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*); BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*); BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha; TAS – totalni antioksidativni status



Slika 5.2. Vrijednosti TAS-a kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB

Značajno su više vrijednosti TAS-a u oboljelih od KOPB u odnosu na zdrave ispitanike (1,7 [1,5 – 1,8] odnosno 1,6 [1,5 – 1,7]; $P = 0,03$).

Vrijednosti TAS za 92 (76,7 %) ispitanika su u referentnom intervalu, od kojih je 27 (90 %) iz skupine zdravih ispitanika, granične značajnosti. Srednji indeks zadržavanja daha na ACM ispod referentnog intervala značajno više imaju ispitanici s KOPB-om (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$), kao i srednji indeks zadržavanja daha na AB (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$) (Tablica 5.12).

Tablica 5.12. Totalni antioksidativni status i srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB-a

	Broj (%) ispitanika			P*
	Kontrolna skupina	KOPB	Ukupno	
TAS (mmol/L)				
U referentnom intervalu	27 (90)	65 (72,2)	92 (76,7)	0,05
Iznad referentnih vrijednosti	3 (10)	25 (27,8)	28 (23,3)	
BHI_m ACM				
Ispod referentnog intervala	0	76 (84,4)	76 (63,3)	<0,001 [†]
U referentnom intervalu	28 (93,3)	14 (15,6)	42 (35)	
Iznad referentnog intervala	2 (6,7)	0	2 (1,7)	
BHI_m AB				
Ispod referentnog intervala	8 (26,7)	79 (87,8)	87 (72,5)	<0,001 [†]
U referentnom intervalu	22 (73,3)	11 (12,2)	33 (27,5)	
Ukupno	30 (100)	90 (100)	120 (100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

TAS – totalni antioksidativni status, ref. vrijednosti 1,30 – 1,77 mmol/L; BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*), ref. vrijednosti u hrvatskoj populaciji 1,03 – 1,65; ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*)

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost dobi ispitanika i TAS sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB u kontrolnoj skupini i KOPB.

U kontrolnoj skupini negativna je i značajna povezanost dobi ispitanika sa srednjim indeksom zadržavanja daha na AB (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,376$; $P = 0,04$), dok je kod oboljelih od KOPB-a značajna negativna povezanost dobi i na ACM (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,375$; $P < 0,001$) i na AB (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,376$; $P < 0,001$).

TAS je u značajnoj negativnoj vezi samo u skupini oboljelih od KOPB-a, sa srednjim indeksom zadržavanja daha na AB (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,327$; $P = 0,002$). (Tablica 5.13).

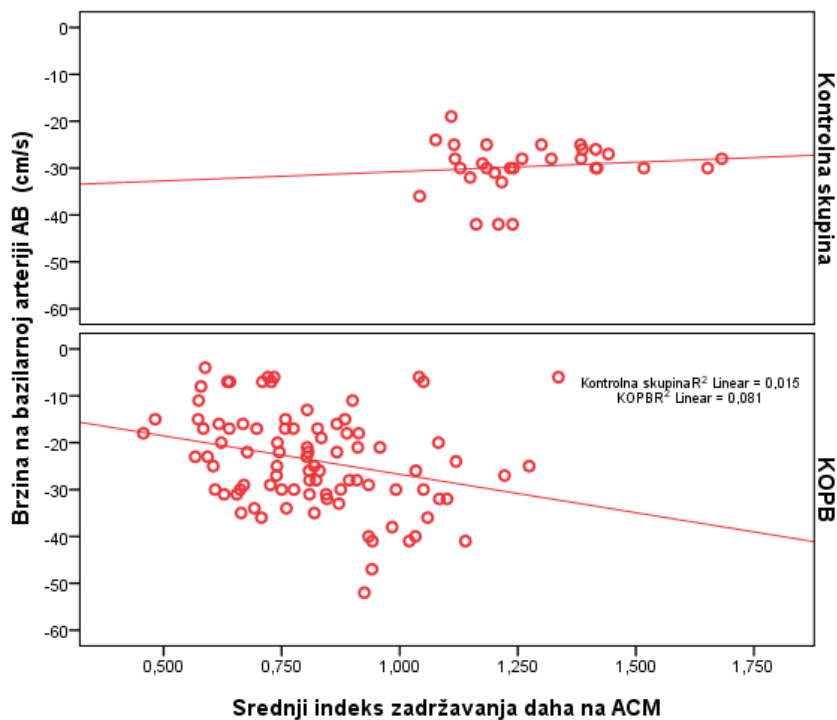
Tablica 5.13. Povezanost dobi ispitanika i totalnog antioksidativnog statusa sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB

	Spearmanov koeficijent korelacije ρ (P vrijednost)	
	Dob ispitanika (god)	TAS (mmol/L)
Kontrolna skupina		
BHI _m ACM	-0,089 (0,64)	0,086 (0,65)
BHI _m AB	-0,376 (0,04)	0,296 (0,11)
KOPB		
BHI _m ACM	-0,375 (< 0,001)	-0,203 (0,05)
BHI _m AB	-0,376 (< 0,001)	-0,327 (0,002)

TAS – totalni antioksidativni status; BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*); ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*)

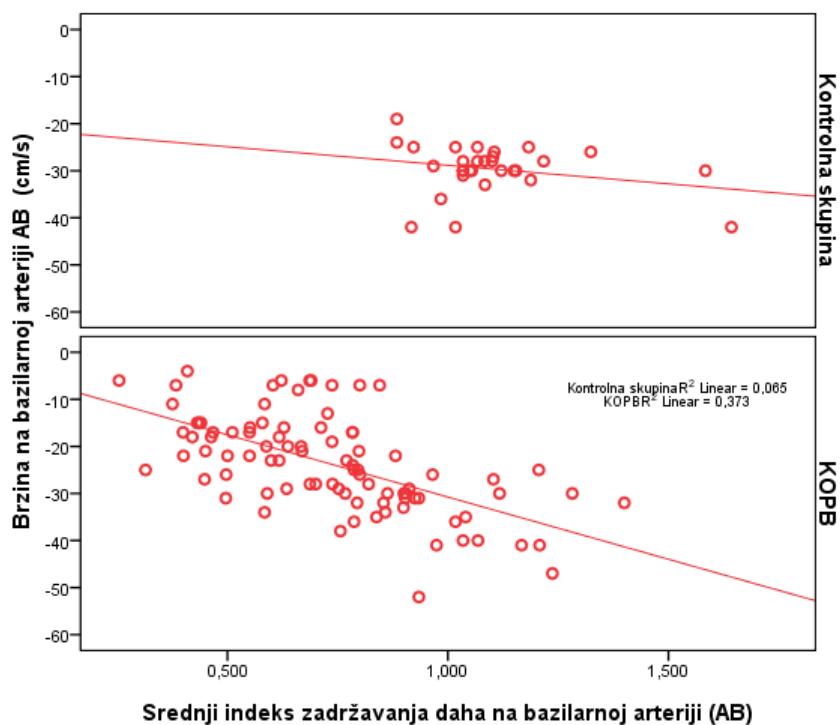
Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost početne brzine protoka na AB sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB u kontrolnoj skupini i KOPB.

Početna brzina protoka na AB u skupini oboljelih od KOPB-a u značajnoj je pozitivnoj vezi sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i na AB, odnosno kod većih početnih brzina protoka na AB dolazi do većih srednjih vrijednosti BHI_m ACM i BHI_m AB. U kontrolnoj skupini nije nađena značajna povezanost (Slika 5.3. i 5.4).



Slika 5.3. Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) sa srednjim indeksom zadržavanja daha (BHI_m) na srednjoj cerebralnoj arteriji (ACM) kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB

Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho nađena je značajna pozitivna povezanost između početne brzine protoka na AB i BHI_m ACM kod oboljelih od KOPB ($Rho = 0,336$; $P = 0,001$), dok kod zdravih ispitanika nema značajne povezanosti ($Rho = 0,051$; $P = 0,79$).



Slika 5.4. Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) sa srednjim indeksom zadržavanja daha (BHI_m) na bazilarnoj arteriji (AB) kod zdravih ispitanika i oboljelih od KOPB

Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho nađena je značajna pozitivna povezanost između početne brzine protoka na AB i BHI_m AB kod oboljelih od KOPB ($Rho = 0,647$; $P < 0,001$), dok kod zdravih ispitanika nema značajne povezanosti ($Rho = 0,124$; $P = 0,51$).

U odnosu na spol, kod zdravih ispitanika značajno je manja dubina insonacije lijeve ACM kod žena (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.14).

Tablica 5.14. Moždana vazoreaktivnosti prema spolu kod zdravih ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Muškarci (n = 20)	P*	Žene (n = 10)	P*	
Brzina na ACM desno (cm/s)	35,5 (29 – 43,5)	> 0,99	39 (30 – 50,3)	0,65	0,35
Brzina na ACM lijevo (cm/s)	34,5 (30,3 – 40)		35,5 (30 – 42,5)		0,98
Brzina na AB (cm/s)	28 (25,3 – 32,3)	-	30 (27,8 – 30,3)	-	0,59
Dubina insonacije ACM desno (mm)	64 (59,5 – 71)	0,29	62,5 (59 – 68,3)	0,88	0,42
Dubina insonacije ACM lijevo (mm)	67 (64,3 – 70,8)		61 (58 – 67)		0,03
Dubina insonacije AB (mm)	69 (62,8 – 80)	-	65,5 (56,3 – 80)	-	0,12
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) ACM (s)	30 (26,3 – 30)	0,11 [†]	30 (26 – 30)	0,81 [†]	0,77
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) ACM (s)	30 (28,5 – 30)		30 (27 – 30)		0,46
BHI na ACM desno	1,24 (1,2 – 1,4)	0,75	1,21 (1,2 – 1,4)	0,34	>0,99
BHI na ACM lijevo	1,25 (1,1 – 1,4)		1,18 (1,2 – 1,4)		0,86
BHI _m ACM	1,24 (1,1 – 1,4)	-	1,19 (1,2 – 1,4)	-	0,98
BHI _m AB	1,08 (1 – 1,2)	-	1,06 (1 – 1,1)	-	>0,99
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) AB (s)	30 (28,5 – 30)	0,13 [†]	29,5 (23,5 – 30)	0,88 [†]	0,23
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) AB (s)	30 (30 – 30)		30 (23,8 – 30)		0,19
TAS (mmol/L)	1,62 (1,5 – 1,7)	-	1,56 (1,5 – 1,6)	-	0,34

*Mann-Whitneyev U test; [†]Wilcoxonov test

ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*); BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*); BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha; TAS – totalni antioksidativni status

U odnosu na spol, kod oboljelih od KOPB značajno je viša početna brzina protoka na AB kod žena (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,001$). Dubina insonacije ACM lijevo je značajno niža kod žena (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,002$). Srednji indeks zadržavanja daha na ACM značajno je viši u žena (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), a također i srednji indeks zadržavanja daha na AB značajno je viši u žena (Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$). TAS je značajno viši kod muškaraca (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,001$) (Tablica 5.15).

Tablica 5.15. Moždana vazoreaktivnosti prema spolu kod oboljelih od KOPB

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Muškarci (n = 67)	P*	Žene (n = 23)	P*	
Brzina na ACM desno (cm/s)	30 (20 – 35)	0,42	31 (27 – 43)	0,27	0,05
Brzina na ACM lijevo (cm/s)	31 (23 – 38)		26 (23 – 40)		0,86
Brzina na AB (cm/s)	22 (16 – 29)	-	30 (25 – 35)	-	0,001
Dubina insonacije ACM desno (mm)	64 (59 – 69)	0,84	60 (55 – 66)	0,18	0,09
Dubina insonacije ACM lijevo (mm)	63 (60 – 68)		59 (51 – 62)		0,002
Dubina insonacije AB (mm)	72 (66 – 80)	-	78 (72 – 80)	-	0,19
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) ACM (s)	26 (22 – 30)	0,25 [†]	25 (20 – 30)	0,57 [†]	0,64
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) ACM (s)	26 (22 – 30)		27 (21 – 30)		0,59
BHI na ACM desno	0,79 (0,7 – 0,9)	0,77	0,87 (0,8 – 1)	0,69	0,02
BHI na ACM lijevo	0,76 (0,7 – 0,9)		0,85 (0,8 – 1)		0,03
BHI _m ACM	0,78 (0,7 – 0,9)	-	0,83 (0,8 – 1)	-	0,02
BHI _m AB	0,67 (0,6 – 0,8)	-	0,93 (0,7 – 1,2)	-	<0,001
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) AB (s)	26 (22 – 30)	0,59 [†]	26 (18 – 30)	0,88 [†]	0,52
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) AB (s)	25 (21 – 30)		23 (19 – 30)		0,23
TAS (mmol/L)	1,7 (1,6 – 1,8)	-	1,57 (1,5 – 1,7)	-	0,001

*Mann-Whitneyev U test; [†]Wilcoxon test

ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*); BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*); BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha; TAS – totalni antioksidativni status

5.3. Moždana vazoreaktivnost s obzirom na težinu bolesti oboljelih od KOPB-a

Puls prije testa je viši kod teškog stupnja KOPB-a, medijana 79 (interkvartilnog raspona od 69,8 do 89,3) u odnosu na blagi i umjeren stupanj KOPB-a, no bez statistički značajne razlike. U skupini s teškim stupnjem KOPB-a značajno se smanjio puls poslije testa u odnosu na puls prije testa (Wilcoxonov test, $P = 0,02$).

Vrijednosti periferne saturacije kisikom značajno su veće prije testa (Kruskal-Wallis, $P < 0,001$) i poslije testa (Kruskal-Wallis, $P < 0,001$) kod blagog stupnja KOPB. U skupini s teškim stupnjem KOPB-a značajno se smanjila periferna saturacija kisikom poslije testa u odnosu na perifernu saturaciju prije testa (Wilcoxonov test, $P = 0,04$) (Tablica 5.16).

Tablica 5.16. Puls i periferna saturacija kisikom prije i poslije testa s obzirom na težinu KOPB

	Medijan (interkvartilni raspon) prema težini KOPB-a						P [†]
	Blaga	P*	Umjerena	P*	Teška	P*	
Puls prije testa	72 (62 – 88,5)	0,63	75,5 (64,8 – 84,8)	0,42	79 (69,8 – 89,3)	0,02	0,28
Puls poslije testa	72 (64,8 – 85)		72,5 (67 – 81,3)		77 (68,8 – 7,8)		
Periferna saturacija kisikom (SpO ₂) prije testa (%)	96 (96 – 98)	0,44	95 (95 – 96,3)	0,77	95 (93 – 96)	0,04	< 0,001 [‡]
Periferna saturacija kisikom (SpO ₂) poslije testa (%)	97 (96 – 98)		95 (94 – 97)		94 (92 – 95)		

*Wilcoxonov test; [†]Kruskal-Wallisov test (post-hoc Conover);); [‡]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između blaga vs. umjerena, blaga vs. teška; [§]na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između blaga vs. umjerena, blaga vs. teška, umjerena vs. teška

Početne brzine protoka na ACM i na AB značajno su više u skupini s blagim stupnjem KOPB-a. Dubina insonacije se ne razlikuje značajno u odnosu na težinu KOPB-a. Srednji indeks zadržavanja daha na ACM te na AB značajno je niži kod teškog stupnja bolesti.

Vrijeme zadržavanja daha na AB značajno je niže kod teškog stupnja KOPB-a (Mann-Whitneyev U test, $P = 0,02$), dok se TAS ne razlikuje značajno s obzirom na težinu KOPB-a (Tablica 5.17).

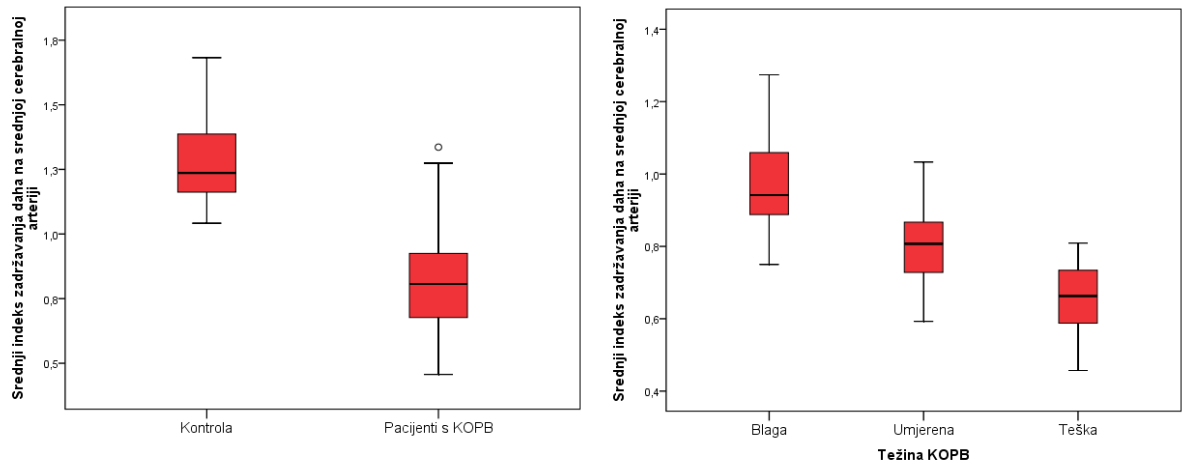
Tablica 5.17. Moždana vazoreaktivnosti s obzirom na težinu KOPB-a

	Medijan (interkvartilni raspon) prema težini KOPB-a						P*
	Blaga	P [§]	Umjerena	P [§]	Teška	P [§]	
Brzina na ACM desno (cm/s)	32 (29,8 – 39)	0,78	30,5 (18 – 39,25)	0,53	26 (19 – 32,5)	0,91	0,02[†]
Brzina na ACM lijevo (cm/s)	32,5 (25,8 – 41)		31,5 (23 – 37,75)		24,5 (17,8 – 33,3)		
Brzina na AB (cm/s)	28 (20,8 – 32,3)	-	22,5 (17 – 30,3)	-	19 (14,5 – 29,3)	-	0,04[†]
Dubina insonacije ACM desno (mm)	63,5 (59,5 – 66,5)	0,16	63 (56,75 – 70)	0,37	63 (58,5 – 68,3)	0,50	0,96
Dubina insonacije ACM lijevo (mm)	61 (57,8 – 64,5)		62 (53,5 – 67,3)		63 (60 – 69,3)		0,24
Dubina insonacije AB (mm)	72 (64,3 – 80)	-	72 (69,75 – 80)	-	74,5 (65,3 – 80)	-	0,57
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) ACM (s)	30 (22,8 – 30)	0,52	25 (20,8 – 29,3)	0,05	25 (21,8 – 29)	0,83	0,03[‡]
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) ACM (s)	29 (26 – 30)		26 (22 – 30)		23 (20 – 30)		0,02[†]
BHI ACM desno	1 (0,9 – 1,1)	0,89	0,8 (0,7 – 0,9)	0,45	0,7 (0,6 – 0,7)	0,65	< 0,001[‡]
BHI ACM lijevo	1 (0,9 – 1)		0,8 (0,7 – 0,9)		0,7 (0,6 – 0,7)		< 0,001[‡]
BHI _m ACM	0,94 (0,89 – 1,06)	-	0,8 (0,7 – 0,9)	-	0,7 (0,6 – 0,7)	-	< 0,001[‡]
BHI _m AB	0,83 (0,72 – 1,03)	-	0,7 (0,6 – 0,9)	-	0,6 (0,4 – 0,7)	-	< 0,001[‡]
Vrijeme zadržavanja daha (t ₁) AB (s)	28 (24,5 – 30)	0,74	24 (20,5 – 30)	0,53	23 (18,8 – 28,5)	0,83	0,02[‡]
Vrijeme zadržavanja daha (t ₂) AB (s)	28,5 (23,5 – 30)		24,5 (19,8 – 30)		23,5 (20,8 – 28)		0,06 [†]
TAS (mmol/L)	1,6 (1,52 – 1,78)	-	1,7 (1,6 – 1,8)	-	1,7 (1,6 – 1,8)	-	0,52

*Kruskal-Wallisov test (post-hoc Conover); [†]na razini P < 0,05 značajne su razlike između blaga vs. teška; [‡]na razini P < 0,05 značajne su razlike između blaga vs. umjerena, blaga vs. teška, umjerena vs. teška; [§]Wilcoxon test

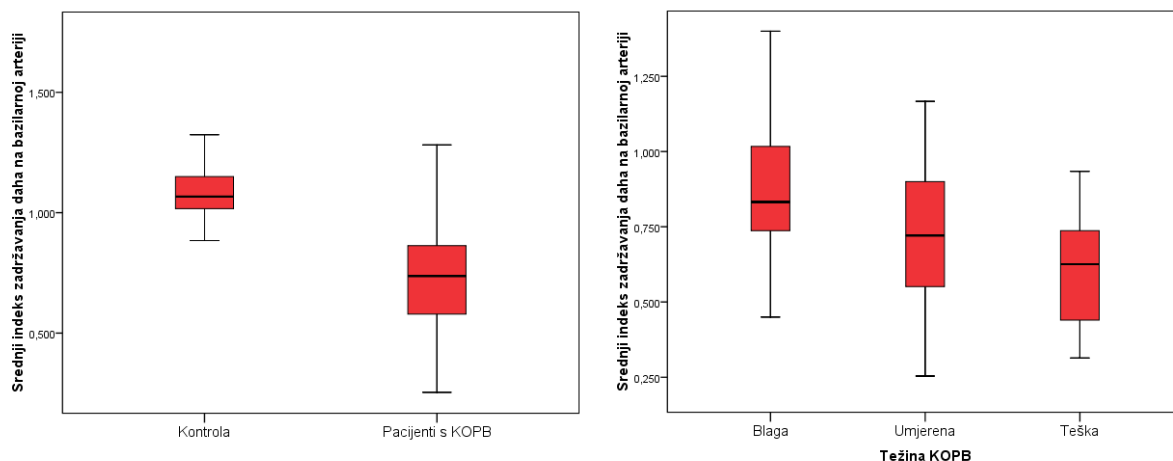
ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*); BHI – indeks zadržavanja daha (*engl. Breath Holding Index*); BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha; TAS – totalni antioksidativni status

Srednji indeks zadržavanja daha na ACM i srednji indeks zadržavanja daha na AB su značajno manji u KOPB ispitanika u odnosu na kontrole, a u skupini oboljelih od KOPB se smanjuju sa stupnjem težine bolesti (Slika 5.5. i 5.6).



Slika 5.5. Srednji indeks zadržavanja daha (BH_{Im}) na srednjoj cerebralnoj arteriji (ACM) u odnosu na kontrolnu skupinu i KOPB te prema težini KOPB-a

BH_{Im} ACM je statistički značajno niži u KOPB ispitanika u odnosu na kontrole (0,8 [0,7 – 0,9] odnosno 1,24 [1,16 – 1,39]; Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$) te se smanjuje u odnosu na težinu KOPB bolesti (blaga 0,94 [0,89 – 1,06], umjerena 0,8 [0,7 – 0,9] i teška 0,7 [0,6 – 0,7]; Kruskal-Wallisov test (post-hoc Conover), $P < 0,001$).

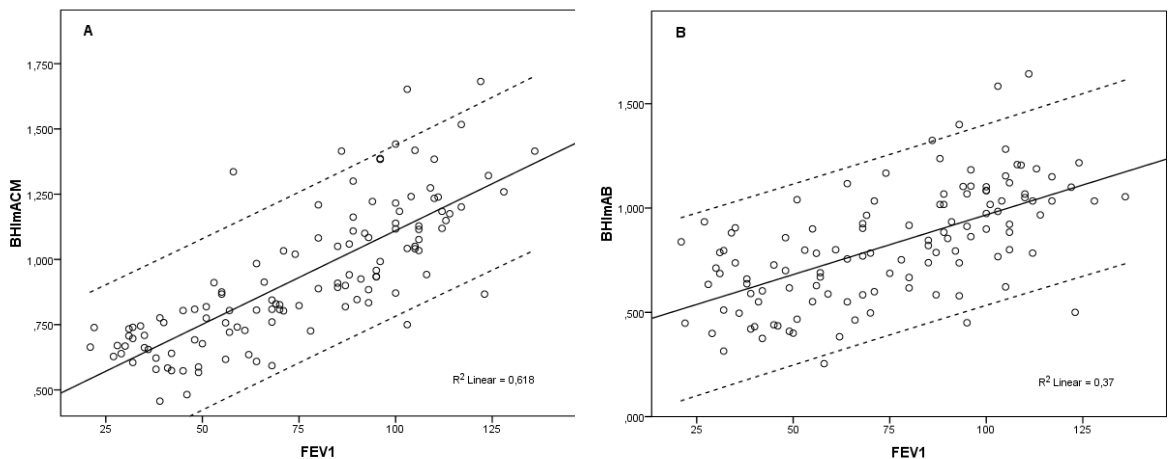


Slika 5.6. Srednji indeks zadržavanja daha (BHI_m) na bazilarnoj arteriji (AB) u odnosu na kontrolnu skupinu i KOPB te prema težini KOPB-a

BHI_m AB je statistički značajno niži u KOPB ispitanika u odnosu na kontrole (0,7 [0,6 – 0,9] odnosno 1,07 [1,02 – 1,15]; Mann-Whitneyev U test, $P < 0,001$) te se smanjuje u odnosu na težinu KOPB bolesti (blaga 0,83 [0,72 – 1,03], umjerena 0,7 [0,6 – 0,9] i teška 0,6 [0,4 – 0,7]; Kruskal-Wallisov test (post-hoc Conover), $P < 0,001$).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB za sve ispitanike.

Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi je u značajnoj pozitivnoj vezi sa srednjim indeksom zadržavanja daha na AB i postoji jako dobra pozitivna povezanost sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM (Slika 5.7. A i B).



Slika 5.7. Povezanost stupnja opstrukcije dišnog puta (FEV_1) s A) srednjim indeksom zadržavanja daha na srednjoj cerebralnoj arteriji (BHI_m ACM) i B) srednjim indeksom zadržavanja daha na bazilarnoj arteriji (BHI_m AB)

Spearmanovim koeficijentom korelacije uočena je značajna pozitivna povezanost između FEV_1 i BHI_m ACM ($Rho = 0,761$, $P < 0,001$) i značajna pozitivna povezanost između FEV_1 i BHI_m AB ($Rho = 0,409$, $P < 0,001$) kod svih ispitanika.

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima TAS-a prema težini bolesti. Srednji indeks zadržavanja daha na ACM je ispod referentnog intervala značajnije više kod ispitanika s teškim oblikom KOPB-a (Fisherov egzakti test, $P < 0,001$), kao i za srednji indeks zadržavanja daha na AB (Fisherov egzakti test, $P = 0,02$) (Tablica 5.18).

Tablica 5.18. Totalni antioksidativni status i srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB u odnosu na težinu KOPB-a

	Broj (%) ispitanika u odnosu na težinu KOPB-a				P*
	Blaga	Umjerena	Teška	Ukupno	
TAS (mmol/L)					
U referentnom intervalu	23 (76,7)	22 (73,3)	20 (66,7)	65 (72)	0,68
Iznad referentnih vrijednosti	7 (23,3)	8 (26,7)	10 (33,3)	25 (28)	
BHI_m ACM					
Ispod referentnog intervala	18 (60)	28 (93,3)	30 (100)	76 (84)	<0,001 [†]
U referentnom intervalu	12 (40)	2 (6,7)	0	14 (16)	
BHI_m AB					
Ispod referentnog intervala	23 (76,7)	26 (86,7)	30 (100)	79 (88)	0,02 [†]
U referentnom intervalu	7 (23,3)	4 (13,3)	0	11 (12)	
Ukupno	30 (100)	30 (100)	30 (100)	90 (100)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test

TAS – totalni antioksidativni status, ref. vrijednosti 1,30 – 1,77 mmol/L; BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*), ref. vrijednosti u hrvatskoj populaciji 1,03 – 1,65; ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*)

Ispitanici s teškom KOPB imaju značajno više srednji indeks zadržavanja daha na ACM (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) i srednji indeks zadržavanja daha na AB (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$) nižu vrijednost od referentne u odnosu na blagu i umjerenu KOPB. Ispitanici s umjerenom KOPB imaju učestalije arterijsku hipertenziju u odnosu na blagi ili teški stupanj KOPB (χ^2 test, $P = 0,003$) (Tablica 5.19).

Tablica 5.19. Komorbiditeti, srednji indeks zadržavanja daha na ACM i AB u KOPB ispitanika prema težini bolesti

	Broj (%) ispitanika prema težini KOPB			P*
	Blaga (n = 30)	Umjerena (n = 30)	Teška (n = 30)	
Arterijska hipertenzija	24 (80)	26 (86,7)	15 (50)	0,003
Hiperlipidemija	9 (30)	11 (36,7)	7 (23,3)	0,53
Ishemična bolest srca	5 (16,7)	11 (36,7)	11 (36,7)	0,15
Šećerna bolest	5 (16,7)	6 (20)	5 (16,7)	0,93
BHI _m ACM, niže vrijednosti od referentne	18 (60)	28 (93)	30 (100)	<0,001[†]
BHI _m AB, niže vrijednosti od referentne	23 (77)	26 (87)	30 (100)	0,02[†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*), ref. vrijednosti u hrvatskoj populaciji 1,03 – 1,65; ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*)

Ispitanici koji nemaju hipertenziju, ali su teškog stupnja KOPB-a, značajno češće imaju srednji indeks zadržavanja daha ACM ispod referentnog intervala (Fisherov egzaktni test, $P = 0,001$), kao i ispitanici s hipertenzijom (Fisherov egzaktni test, $P = 0,009$). Ispitanici koji nemaju hiperlipidemiju, a teškog su stupnja KOPB-a, značajno više imaju srednji indeks zadržavanja daha ACM (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$) i AB (Fisherov egzaktni test, $P = 0,03$) ispod referentnog intervala, a kod ispitanika s hiperlipidemijom koji imaju teški ili umjereni stupanj KOPB-a, značajno je više srednji indeks zadržavanja daha ACM ispod referentnog intervala (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). Oni ispitanici koji nemaju ishemičnu bolest srca, a imaju teški ili umjereni stupanj KOPB-a, značajnije više imaju i srednji indeks zadržavanja daha ACM ispod referentnog intervala (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). Oni ispitanici koji nemaju šećernu bolest, a imaju teški stupanj KOPB-a, značajno više imaju niže vrijednosti od referentne za srednji indeks zadržavanja daha ACM (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) i za srednji indeks zadržavanja daha AB (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$) (Tablica 5.20).

Tablica 5.20. Prisutnost komorbiditeta i utjecaj na moždanu vazoreaktivnost prema težini KOPB

	Broj (%) ispitanika prema težini KOPB			P*
	Blaga (n = 30)	Umjerena (n = 30)	Teška (n = 30)	
Arterijska hipertenzija – ne				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	2/6	4/4	15/15	0,001
BHI _m AB, ispod referentnog intervala	5/6	3/4	15/15	0,18
Arterijska hipertenzija – da				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	16/24	24/26	15/15	0,009
BHI AB _m , ispod referentnog intervala	18/24	23/26	15/15	0,08
Hiperlipidemija – ne				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	15/21	17/19	23/23	0,02
BHI _m AB, ispod referentnog intervala	15/21	15/19	23/23	0,03
Hiperlipidemija – da				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	3/9	11/11	7/7	<0,001
BHI AB, ispod referentnog intervala	8/9	11/11	7/7	0,35
Ishemična bolest srca – ne				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	13/25	18/19	19/19	<0,001
BHI _m AB, ispod referentnog intervala	19/25	15/19	19/19	0,07
Ishemična bolest srca – da				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	5/5	10/11	11/11	0,47
BHI _m AB, ispod referentnog intervala	4/5	11/11	11/11	0,10
Šećerna bolest – ne				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	15/25	22/24	25/25	<0,001
BHI _m AB, ispod referentnog intervala	19/25	20/24	25/25	0,04
Šećerna bolest – da				
BHI _m ACM, ispod referentnog intervala	3/5	6/6	5/5	0,08
BHI _m AB, ispod referentnog intervala	4/5	6/6	5/5	0,31

*Fisherov egzakti test

BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*), ref. vrijednosti u hrvatskoj populaciji 1,03 – 1,65; ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*)

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost dobi ispitanika i TAS-a sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB prema težini bolesti.

U skupini ispitanika s blagom KOPB značajna je negativna povezanost srednjeg indeksa zadržavanja daha na AB s TAS-om (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,445$ $P = 0,01$) te značajna pozitivna povezanost sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = 0,433$ $P = 0,02$).

Kod oboljelih od KOPB-a s umjerenom težinom bolesti, značajna je negativna povezanost srednjeg indeksa zadržavanja daha na AB s dobi ispitanika (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,398$; $P = 0,03$).

Kod teške KOPB-a dob je u značajnoj i negativnoj vezi sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,451$; $P = 0,01$). Srednji indeks zadržavanja daha na AB je u pozitivnoj značajnoj vezi sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = 0,444$; $P = 0,01$) (Tablica 5.21).

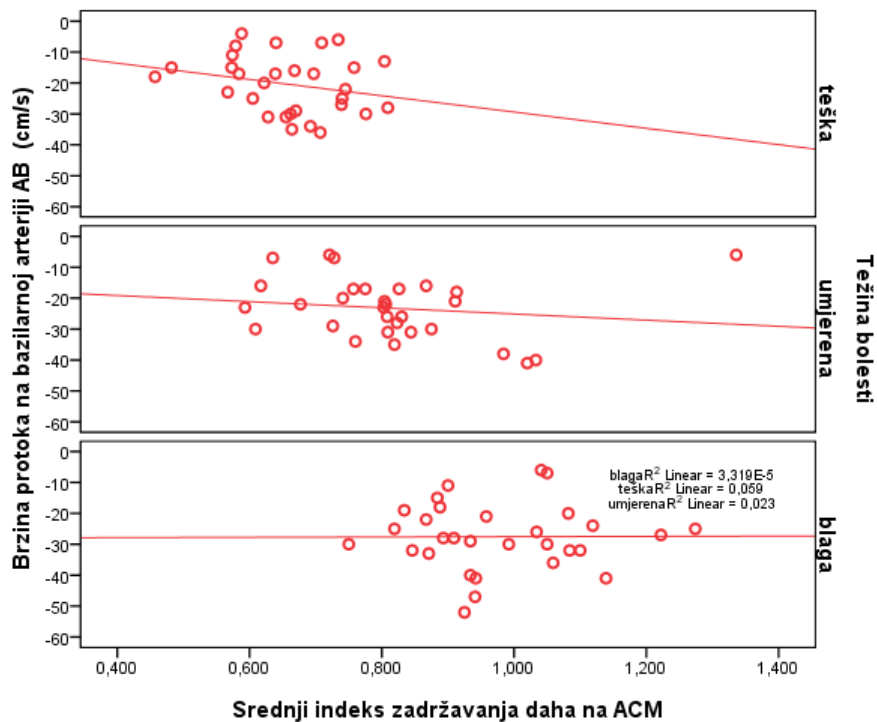
Tablica 5.21. Povezanost dobi ispitanika i totalnog antioksidativnog statusa sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB prema težini KOPB-a

	Spearmanov koeficijent korelacije ρ (P vrijednost)		
	Dob ispitanika (god)	TAS (mmol/L)	BHI _m ACM
Blaga KOPB			
BHI _m ACM	-0,308 (0,09)	-0,206 (0,27)	-
BHI _m AB	-0,298 (0,11)	-0,445 (0,01)	0,433 (0,02)
Umjerena KOPB			
BHI _m ACM	-0,103 (0,59)	-0,193 (0,31)	-
BHI _m AB	-0,398 (0,03)	-0,265 (0,16)	0,185 (0,33)
Teška KOPB			
BHI _m ACM	-0,451 (0,01)	-0,113 (0,55)	-
BHI _m AB	-0,204 (0,28)	-0,305 (0,10)	0,444 (0,01)

TAS – totalni antioksidativni status; BHI_m – srednji indeks zadržavanja daha (*engl. Mean Breath Holding Index*); ACM – srednja cerebralna arterija (*lat. A. Cerebri Media*); AB – bazilarna arterija (*lat. A. Basilaris*)

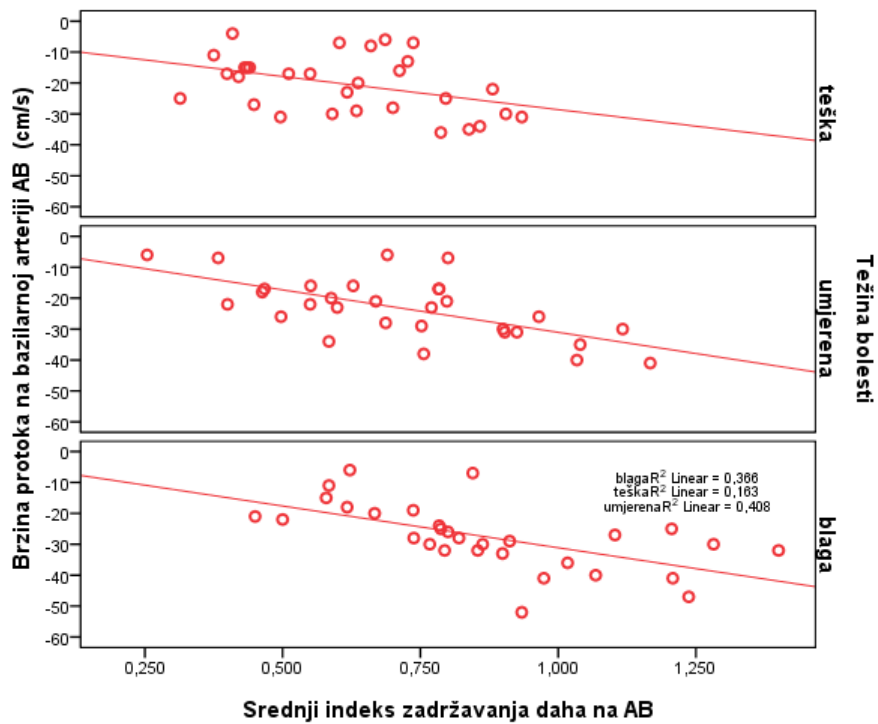
Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost početne brzine protoka na AB sa srednjim indeksom zadržavanja daha na ACM i AB u KOPB ispitanika.

U svim skupinama KOPB prema težini bolesti nađena je pozitivna značajna povezanost početne brzine protoka AB sa srednjim indeksom zadržavanja daha na AB, odnosno kod većih početnih brzina protoka AB dolazi do povećanih srednjih vrijednosti BHI_m AB. Nije nađena značajna povezanost između početne brzine protoka na AB i BHI_m ACM niti u jednoj KOPB skupini (Slika 5.8. i 5.9).



Slika 5.8. Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) i srednjeg indeksa zadržavanja daha (BHI_m) na srednjoj cerebralnoj arteriji (ACM) prema težini KOPB-a

Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho nije nađena značajna povezanost između početne brzine protoka na AB i BHI_m ACM u blagoj (Rho = 0,092, P = 0,63), umjerenoj (Rho = 0,310, P = 0,09) i teškoj KOPB (Rho = 0,213, P = 0,26).



Slika 5.9. Povezanost početne brzine protoka na bazilarnoj arteriji (AB) i srednjeg indeksa zadržavanja daha (BHI_m) na bazilarnoj arteriji (AB) prema težini KOPB-a

Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho nađena je značajna pozitivna povezanost između početne brzine protoka na AB i BHI_m AB u blagoj ($Rho = 0,731$, $P < 0,001$), umjerenoj ($Rho = 0,574$, $P = 0,001$) i teškoj KOPB ($Rho = 0,398$, $P = 0,03$).

6. RASPRAVA

Prema raspoloživim podacima, ovo je prva studija koja kvantificira moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji tijekom voljnog zadržavanja daha kod KOPB bolesnika prema stupnju opstrukcije dišnog puta i njegovu moguću povezanost s obrambenim antioksidativnim sustavom – TAS u plazmi.

6.1. Moždana vazoreaktivnost u KOPB bolesnika

Rezultati pokazuju značajno oštećenu moždanu vazoreaktivnost kod oboljelih od KOPB-a u odnosu na kontrole. S porastom težine opstrukcije dišnog puta, moždana vazoreaktivnost se smanjuje u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Stražnja moždana cirkulacija ima nižu moždanu vazoreaktivnost kod KOPB ispitanika i kontrola. Kod KOPB ispitanika, reaktivnost ACM približno je 87,5 % veća, a kod zdravih kontrola približno 86 % veća od reaktivnosti u AB. Studija potvrđuje rezultate prethodnih studija u općoj populaciji da prednja i stražnja moždana cirkulacija imaju različitu moždanu vazoreaktivnost na CO₂. U apsolutnim mjerama, u jednoj studiji reaktivnost ACM bila je skoro dvostruko veća nego u stražnjoj cerebralnoj arteriji (*lat. Arteria Cerebri Posterior, ACP*) koja se smatra adekvatnim surogat indeksom reaktivnosti AB (229). Drugi autori našli su da je reaktivnost ACM približno 70 % veća od reaktivnosti ACP (230).

U ovom istraživanju, moždana vazoreaktivnost prikazana je s BHI. U odnosu na referentni interval BHI za hrvatsku populaciju koji iznosi 1,03 – 1,65 (4), značajno su vrijednosti srednjeg indeksa za ACM i AB ispod tog intervala kod oboljelih od KOPB-a. Tako se vrijednost srednjeg indeksa za ACM nalazi ispod navedenog intervala kod 84,4 % oboljelih od KOPB-a, dok kod zdravih kontrola nema slučajeva srednjeg indeksa ispod tog intervala. Vrijednost srednjeg indeksa za AB nalazi se ispod navedenog intervala kod 87,8 % oboljelih od KOPB-a, u odnosu na 26,7 % kontrola. Prema stupnjevima težine KOPB, vrijednosti srednjeg indeksa ispod referentnog intervala za ACM nalazimo kod 60 % blage, 93,3 % umjerene i 100 % ispitanika s teškom KOPB. Vrijednosti srednjeg indeksa za AB ispod referentnog intervala nalazimo kod 76,7 % blage, 86,7 % umjerene i 100 % oboljelih s teškim stupnjem bolesti. Znači, svi oboljeli od teškog stupnja KOPB-a imaju oštećenu moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji.

Prema protokolu, moždana vazoreaktivnost ACM je mjerena u ležećem supinacijskom položaju, a AB u sjedećem položaju. Ranija studija koja je TCD-om mjerila moždanu vazoreaktivnost ACM na podražaj hiperkapnije u ležećem i sjedećem položaju, nije našla značajne razlike u toj reaktivnosti ovisno o položaju ispitanika (231).

Tijekom probira naših ispitanika, nađeno je 13,5 % neodgovarajućih TCD signala za interpretaciju zbog jednog ili oba insuficijentna akustična temporalna prozora. Prethodno prijavljeni raspon bio je 5 – 37 % u općoj populaciji (140).

Dubina insonacije lijeve ACM značajno je manja u KOPB nego u kontrola i manja je u žena u odnosu na muškarce kod KOPB ispitanika i kontrola. Razlika u dubini insonacije arterije može nastati zbog potrebe prikaza najboljeg spektra arterije koji također ovisi o dubini. Stoga smatram da je nalaz različite dubine insonacije lijeve ACM vjerojatno slučajan i bez značaja za konačne rezultate.

U skupini s teškim stupnjem KOPB-a značajno se smanjio puls poslije testa u odnosu na puls prije testiranja moždane vazoreaktivnosti. U ranijoj studiji na općoj populaciji je u nekih ispitanika registrirano ubrzanje, a u drugih usporenje pulsa tijekom TCD testiranja moždane vazoreaktivnosti koristeći podražaj hiperkapnije. Zaključeno je da takve promjene mogu označavati promjene simpatičkog ili parasimpatičnog tonusa (231,232). U ovom istraživanju nema dovoljno informacija da bi se učinila konačna interpretacija takvog rezultata.

Opaženo je sniženje SpO₂ nakon testiranja u najtežoj KOPB skupini ispitanika, ali raspon sniženja (SpO₂ 92 – 95 %) bio je očekivan i prihvatljiv zbog populacije koja je bila u istraživanju.

Najteži KOPB ispitanici imali su nižu prevalenciju arterijske hipertenzije, kao što je i ranije zabilježeno (233). Kod naših KOPB ispitanika s anamnezom arterijske hipertenzije, krvni tlak bio je dobro kontroliran lijekovima. Prethodne studije u općoj populaciji pokazale su da takvi ispitanici imaju značajno višu moždanu vazoreaktivnost nego oni čiji je krvni tlak loše kontroliran (234). Ovo opažanje pruža dokaze da je moždana vazoreaktivnost modificirajući biomarker. Nasuprot tome, hiperdenziteti moždane bijele tvari na snimkama MR smatraju se ireverzibilnim (235).

Učinjena je i analiza prisutnosti i ostalih komorbiditeta: hiperlipidemije, ishemične bolesti srca i šećerne bolesti, koji predstavljaju čimbenike rizika za moguću promjenu moždane vazoreaktivnosti. Zbog broja ispitanika i kombinacija komorbiditeta odgovarajuća analiza

značajnosti njihovog utjecaja na moždanu vazoreaktivnost u ovom istraživanju nije mogla biti učinjena. Otvorena je mogućnost daljnjih istraživanja njihovog utjecaja na promjene u vazoreaktivnosti moždanih arterija, kao i kombinacija čimbenika rizika uz KOPB, koji bi mogli predstavljati najveći rizik za pojavu poremećaja vazoreaktivnosti.

KOPB ispitanici imali su nižu početnu srednju brzinu protoka krvi u ACM i AB u odnosu na kontrole. Nasuprot tome, prethodna je studija registrirala višu startnu razinu srednje brzine protoka u ACM kod KOPB pušača. Pušači su pokazali značajno smanjenu osjetljivost na hiperkapniju. Tijekom progresivne hiperkapnije, nađen je „plato“ na višim razinama parcijalnog tlaka završnog respiracijskog volumena CO₂ (*engl. End-Tidal CO₂ Partial Pressure, P_{ET}CO₂* – označava postotak promjene u moždanom protoku krvi po mmHg promjene PaCO₂), što pokazuje progresivno nižu osjetljivost na više razine CO₂ (22). U animalnom modelu kronično pušenje razvilo je stabilnu vazodilataciju u pijalnim arterijama koje izravno utječu na krvnu opskrbu mozga, pod utjecajem pojačane proizvodnje tvari P i ekspresije NK₁ receptora, što vodi do endotelne disfunkcije (236).

Vrijeme zadržavanja daha tijekom testiranja ACM i AB bilo je kraće kod KOPB ispitanika u odnosu na kontrole, kao i kod teških KOPB ispitanika u odnosu na blagu i umjerenu težinu bolesti. Tijekom zadržavanja daha srednja brzina protoka krvi počinje rasti obično nakon 8 – 14 sekundi. Ranija studija pokazala je da nema značajne korelacije između BHI onih s kraćim vremenom zadržavanja daha (≤ 27 sekundi) i onih koji su duže zadržali dah (> 27 sekundi) (81). Smatram da kraće vrijeme zadržavanja daha nije rezultiralo podcjenjivanjem reaktivnosti tih ispitanika.

Teški KOPB ispitanici imali su osobito sniženu početnu srednju brzinu protoka krvi na AB i smanjenu moždanu vazoreaktivnost na AB, što znači smanjenu perfuziju i vazoreaktivnost u stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Smanjena moždana perfuzija koja je registrirana TCD-om znači smanjenu brzinu protoka krvi i pretpostavlja da ne dolazi do promjena u širini lumena arterije ni u laminarnom toku krvi. Bez obzira na ta interpretacijska ograničenja TCD-a, u studiji koja je registrirala smanjenu moždanu perfuziju, povezala je to s oštećenom mogućnošću moždane vaskulature da odgovori na vazodilatatorni podražaj kao što je hiperkapnija (225,237,238). Studija koja je uključila vaskularne teritorije ishemičnih lezija moždanog udara objavila je da je okluzija malih krvnih žila najčešći podtip infarkta vertebrobazilarnog teritorija. Vodeći uzrok multiplih infarkta u tom teritoriju bila je ateroskleroza velike arterije (239). U prospektivnoj studiji sa simptomatskom

aterosklerotskom vertebrobazilarnom okluzivnom bolesti, status distalnog niskog protoka (*engl. distal low flow status*) definiran je kao 20 % i više redukcije protoka ispod donje granice protoka specifične za krvnu žilu posteriorne cirkulacije. Takav status distalnog niskog protoka je snažno i značajno povezan s moždanim udarom vertebrobazilarnog teritorija i regionalnom hipoperfuzijom kao osnovnim procesom (240). Rezultati se mogu odnositi na povećan rizik za moždani udar zbog niskog protoka (*engl. low flow stroke*) na osnovi ograničenog potencijala rezerve stražnje moždane cirkulacije kod KOPB bolesnika.

Određivanje mehanizama koji su bili uključeni u oštećenu moždanu vazoreaktivnost kod KOPB bolesnika može uključivati ukrućivanje (*engl. stiffening*) arterija ili oštećenu endotelnu funkciju. Opstrukcija dišnog puta u KOPB otvara razmatranja o vezi između moždane vazoreaktivnosti i ventilatornog odgovora na CO₂, ali izvan opsega ove studije. Moždana vazoreaktivnost i ventilatorni odgovor na PaCO₂ su usko povezane, tako da regulacija moždanog protoka krvi ima važnu ulogu u stabilizaciji disanja tijekom fluktuacijskih razina kemijskog podražaja kao što je hiperkapnija. Regulatorni mehanizmi su pod kontrolom centralnih i perifernih kemoreceptora (75). Budući da su centralni kemoreceptori smješteni unutar moždanog debla koji prima opskrbu krvi iz vertebrobazilarnog kruga, potencijalno relevantnija dovodna arterija povezana s kontrolom disanja je AB (229). KOPB bolesnici imaju povećanu perifernu karotidnu kemoreceptorsku aktivnost u mirovanju, što uzrokuje povećano ukrućivanje arterije i istjecanje vazokonstriktora. To doprinosi kardiovaskularnoj disfunkciji i povećava kardiovaskularni rizik (241). Zbog različite moždane vazoreaktivnosti između prednje i stražnje moždane vaskulature postoje mišljenja da bi možda bilo prikladnije ispitivati cerebrovaskularnu i ventilatornu integraciju sa snimanjem stražnjih arterija u kliničkoj populaciji (242).

U istraživanju nije nađena značajna razlika u dobi između kontrola i KOPB ispitanika. Prema stupnju težine bolesti, ispitanici s teškim stupnjem bolesti značajno su starije dobi u odnosu na blagi i umjereni stupanj bolesti. U kontrolnoj skupini nađena je značajna negativna povezanost dobi ispitanika s moždanom vazoreaktivnosti u stražnjoj cirkulaciji, a kod KOPB ispitanika značajna negativna povezanost dobi i moždane vazoreaktivnosti u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji. U studiji koja je koristila funkcionalni TCD i podražaj hiperkapnije kao markera moždane vazoreaktivnosti, određena je promjena brzine protoka krvi kao odgovor na jezični i aritmetički zadatak kod zdravih mladih, zdravih starih ispitanika i starih ispitanika s prisutnim rizičnim čimbenicima za aterosklozu. Arterijska hipertenzija bila je najčešći rizični čimbenik, a test zadržavanja daha korišten je kao hiperkapnijski

podražaj. Studija je pokazala da je moždana vazoreaktivnost smanjena u skupini starih s vaskularnim rizicima u usporedbi s mladim zdravim i starim zdravim ispitanicima. Kognitivni zadaci i hiperkapnija stvorile su slične promjene brzine moždanog protoka u zdravih mladih i zdravih starih ispitanika. Rezultati sugeriraju da je hemodinamski odgovor na neuronalnu aktivaciju neoštećen sa starenjem, dok prisutnost kardiovaskularnih rizičnih čimbenika značajno smanjuje mogućnost moždanih krvnih žila da reagiraju na vazodilatatorni podražaj (243). Studija koja je koristila perfuzijske MR tehnike *pulsed arterial spin labeling* i BOLD pokazala je da postoji dobn ovisno smanjenje u početnom moždanom protoku i moždanoj vazoreaktivnosti u području moždanog korteksa, što može biti povezano s vulnerabilnošću za neurološke poremećaje u starenju (244). Nedavna studija koristila je jednake tehnike snimanja na asimptomatskim starijim osobama bez kognitivnog deficita. U longitudinalnom praćenju kroz 3 godine, kliničko-radiološki parametri pokazali su regionalne razlike u smislu hipoperfuzije i smanjene CO₂ reaktivnosti uglavnom u parijetalnim i fronto-temporalnim asocijativnim regijama u ispitanika s prvim znacima kognitivne nestabilnosti, ali još u granicama normale za dob. U dijelu ispitanika kod kojih je tijekom praćenja registrirano kontinuirano kognitivno pogoršanje, imali su povećanje protoka i CO₂ reaktivnosti u istim regijama. Smatra se da se radi o kompenzatorno povećanoj neuronalnoj aktivnosti radi postizanja ravnoteže zbog kognitivnog oštećenja ili o povećanoj moždanoj vazoreaktivnosti kao posljedici disregulacije neurovaskularne jedinice. Hiperperfuzija ovdje ne predstavlja učinkovitu obranu protiv neurodegenerativnog procesa. Ta skupina ispitanika bila je u povećanom riziku za razvoj blagoga kognitivnog poremećaja (245). Nalaz rane disfunkcije moždanog vaskularnog sustava kod ljudi starije dobi u riziku za razvoj kognitivnog oštećenja osigurava mogućnost vaskularno-specifičnih terapijskih mjera koji pomažu zadržavanje kognitivnih funkcija tijekom životnog vijeka (246). TCD tehnika ne dopušta jasnu prostornu razlučivost ovakvih regionalnih razlika u vazoreaktivnosti.

U odnosu na spol, u istraživanju je bilo više muškaraca, ali bez značajne razlike u odnosu na skupine ispitanika prema prisutnosti bolesti i prema težini KOPB-a. Analiza početne srednje brzine protoka i moždane vazoreaktivnosti prema spolu nije pokazala razlike kod zdravih kontrola, ali u KOPB ispitanika kod žena postoji značajno veća početna srednja brzina protoka u AB, kao i moždana vazoreaktivnost na ACM i AB. Studija koja je odredila referentne vrijednosti za hrvatsku populaciju BHI kao pokazatelja moždane vazoreaktivnosti, a na kojoj su temeljeni i rezultati ovog istraživanja, nije pokazala značajne razlike indeksa između muškaraca i žena. Vazoreaktivnost je mjerena samo u prednjoj moždanoj cirkulaciji (4).

Nedavna studija na zdravoj populaciji, suprotno tome, pokazala je da žene imaju višu početnu brzinu moždanog protoka krvi i bolju CO₂ reaktivnost, što osigurava veći kapacitet moždane autoregulacije (247).

6.2. TAS u KOPB bolesnika

U istraživanju je određena i vrijednosti antioksidativnog obrambenog faktora – TAS u plazmi KOPB ispitanika koji su bili u stabilnoj fazi bolesti. TAS je bio značajno viši u KOPB nego kontrolama, ali nije bilo značajne korelacije između TAS i stupnja opstrukcije dišnog puta u KOPB ispitanika. U odnosu na spol TAS je bio značajno viši u muškaraca oboljelih od KOPB-a. Osim plućnog oštećenja, KOPB je povezan i s gubitkom skeletnog mišića i mišićnom disfunkcijom. Ranije je rađena studija u kojoj je učinjena biopsija perifernog skeletnog mišića u mirovanju kod ispitanika u stabilnoj fazi KOPB-a s analizom antioksidativnih parametara u mišiću i oksidansa u krvi. Rezultati studije pokazali su prekomjerni antioksidativni kapacitet u mišiću kod KOPB u odnosu na zdrave kontrole, bez razlike u oksidativnim parametrima krvi. Vjerojatno je izloženost oksidansima najvažniji način kako se može potaknuti antioksidativni obrambeni sustav. Iako u studiji nisu određivani oksidansi u mišićima, zaključeno je da je vjerojatno opserviran povećan antioksidativni kapacitet kompenzatorna adaptacija na povišene oksidanse u skeletnim mišićima ispitanika s KOPB (248).

KOPB ispitanici bili su u stabilnoj fazi bolesti. Srednje vrijeme od posljednje egzacerbacije bilo je 5 mjeseci. U ranijoj studiji bolnički liječeni KOPB bolesnici u akutnoj egzacerbaciji bolesti imali su smanjen antioksidativni kapacitet u plazmi na početku liječenja, najmanje kroz 48 sati, s porastom vrijednosti na kraju egzacerbacije, kada su bili klinički dovoljno stabilni za otpust. Međutim, vrijednosti antioksidativnog kapaciteta nisu se vratile na normalu 5 – 10 dana nakon prijema (37). Ranije studije sa smanjenim TAS vrijednostima u stabilnoj KOPB učinjene su 1 mjesec (35,40) ili 2 mjeseca (32) nakon posljednje egzacerbacije. Naše srednje vrijeme od 5 mjeseci od posljednje egzacerbacije i više vrijednosti TAS u usporedbi s kontrolama sugeriraju mogući utjecaj vremena potrebnog za oporavak antioksidativnog obrambenog sustava. Vjerojatno je prikladno uključiti vrijeme od posljednje egzacerbacije u analizu oksidans-antioksidans ravnoteže KOPB bolesnika. Trebalo bi to razmotriti u budućim prospektivnim studijama i mogućim intervencijama namijenjenim uspostavljanju takve

ravnoteže. Budući da nije određena razina oksidansa u krvi ovih ispitanika, ne mogu reći da je povećana aktivnost antioksidansa kompenzatorna adaptacija na oksidativni stres.

Ovo istraživanje potvrđuje rezultate ranijih studija da nema značajne korelacije između TAS i stupnja opstrukcije dišnog puta u stabilnoj KOPB (32,39,40).

Nađena je granična značajnost u skupini KOPB pušača, prema dozi pušenja s višim vrijednostima TAS u skupini teških pušača, ali uzorak je bio mali. Važnost takvog nalaza trebalo bi provjeriti na većem uzorku. Studija koja je uspoređivala pušače koji nemaju KOPB, u usporedbi s onima kod kojih je bolest razvijena, našla je značajno smanjenje antioksidativnih markera u krvi u KOPB bolesnika, uz jednako opterećenje oksidansima u krvi i plućima (249). Takvi rezultati nađeni su i u studiji opće populacije bez plućne bolesti, gdje su TAS vrijednosti kod muškaraca nepušača bile značajno više nego kod pušača (250).

U KOPB ispitanika bilo je 10 % čestih egzacerbatora. Nije nađena značajna korelacija između vrijednosti TAS-a i broja egzacerbacija u prethodnoj godini. S težinom opstrukcije dišnog puta povećan je i broj čestih egzacerbatora. U ranijoj studiji bilo ih je 13,6 %, svi težeg stupnja i trajanja KOPB, povezani s egzacerbacijama koje su zahtijevale bolničko liječenje i s lošom prognozom (221). Rezultati se podudaraju s onima koji su našli pozitivnu vezu između težine KOPB-a, statusa pušenja i frekvencije egzacerbacija (251). Nedavna studija pokazala je suprotne rezultate prema kojima je status pušenja i doza pušenja, izražena kao *pack-years* bila negativno povezana s vjerojatnošću čestog egzacerbatora. U objašnjenju je navedena hipoteza da su određeni ljudi podložniji za egzacerbacije zbog faktora koji ne ovise o povijesti pušenja (252).

Za sve ispitanike rezultati su pokazali statistički značajnu pozitivnu korelaciju između *pack-years* i TAS, a negativnu između FEV₁, odnosno težine opstrukcije dišnog puta i TAS. Za KOPB ispitanike nađena je pozitivna korelacija između *pack-years* i TAS te između stupnja opstrukcije dišnog puta i ITM. Studija koja je ispitivala KOPB pušače, našla je značajno nižu razinu antioksidansa glutationa, a povišenu markera oksidativnog stresa malonilaldehida u krvi, što je bilo u korelaciji s funkcionalnim kapacitetom mjerenim testom 6-minutnog hoda (*engl. 6-Minute Walking Distance, 6MWD*) i smanjenom kvalitetom života, u komparaciji s pušačima bez razvijene bolesti. Razlika u dozi pušenja (*pack-years*) između dviju skupina nije bila značajna, dok je u skupini ne-KOPB ispitanika bilo više pretilih (253).

KOPB ispitanici s teškim stupnjem bolesti imali su najmanju tjelesnu težinu u odnosu na blagu i umjerenu skupinu bolesti (srednji ITM 24 kg/m²). Potranjenost bolesnika s teškom

KOPB je prijavljena u ranijim studijama, a razlozi su mišićna slabost, produljena opstrukcija dišnog puta, oštećeno gutanje i njegova diskoordinacija s respiracijom (254). Umjereno teški bolesnici su bili najteži (srednji ITM 31,7 kg/m²). Nije nađena značajna korelacija između ITM i vrijednosti TAS kod KOPB ispitanika i kontrola. Pothranjeni bolesnici su u većem riziku za sve vrste mortaliteta. Prekomjerna tjelesna težina je povezana s boljom prognozom bolesnika koji boluju od kroničnih bolesti, kao što su kardiovaskularne bolesti, kardiomiopatije, kronična bubrežna insuficijencija, šećerna bolest tipa 2 i plućna hipertenzija. Takvu neočekivanu povezanost nazivamo „paradoks pretilosti“. Studije s KOPB ispitanicima su također dokazale protektivni učinak pretilosti na sve vrste mortaliteta što upućuje da bi paradoks i u njoj mogao biti prisutan. Ovisno o stupnju opstrukcije dišnog puta, pretilost ima protektivni učinak na teški stupanj bolesti, dok je kod blage do umjerene ITM > 30 kg/m² povezan s lošom prognozom. Postoje i razmišljanja da je gubitak tjelesne težine veći štetni faktor za mortalitet, nego što pretilost ima protektivni učinak (255).

Pretilost je u korelaciji sa sistemskom upalom i visokim oksidativnim stresom (256). U studiji s asimptomatskim pretilim ispitanicima oba spola, nađena je viša serumska razina TAS u usporedbi s kontrolama normalne težine. Pretili muškarci su imali više vrijednosti TAS nego žene (257). Pothranjene osobe bez znakova KOPB imaju smanjen antioksidativni status koji se oporavlja nakon povećanja tjelesne težine (258). Studija u kojoj je analiziran učinak jednomjesečnog posta na status oksidativnih i antioksidativnih markera u krvi u stabilnoj KOPB nije pokazao značajnih promjena (259). Jednak post u populaciji bez respiratorne bolesti, ali uz prisutna kronična stanja kao što su pretilost, metabolički sindrom, šećerna bolest i arterijska hipertenzija, pokazao je pozitivan utjecaj na oksidativni stres. Smanjene su vrijednosti markera oksidativnog stresa u krvi, upalnih parametara, a povećane antioksidativnih markera što je povezano s redukcijom tjelesne masti (260). Prekomjerna tjelesna težina/ pretilost mogu stimulirati TAS i više vrijednosti antioksidansa među pretilim osobama se mogu objasniti sekundarnim odgovorom na intenzivniji oksidativni stres nađen kod onih s većim sadržajem masnog tkiva (261). Tako je u studiji koja je pratila razliku između pretilih i ne-pretilih KOPB pušača, nađena viša razina antioksidativnog markera u krvi u onih pretilih (249). Nedavna studija je analizirala masnu infiltraciju mišića kod KOPB ispitanika prema stanju uhranjenosti. Nađeno je da je masna infiltracija mišića povezana s povećanom upalom/oksidativnim stresom i redukcijom TAS kod svih ispitanika, neovisno o ITM. U skupini mršavih KOPB su vrijednosti TAS bile veće u odnosu na ostale skupine što je

objašnjeno mogućim kompenzatornim mehanizmom u stanju pojačane sistemske upale te skupine ispitanika. U toj skupini nađen je i povećan rizik od egzacerbacija (262).

U istraživanju nije nađena korelacija između TAS i kronične hiperkapnije. Hiperkapnija je čest nalaz u KOPB bolesnika i, na molekularnoj razini, sudjeluje u mitohondrijskoj disfunkciji. Ona predstavlja povećanu mitohondrijsku produkciju ROS-a i uzrokuje neravnotežu oksidans-antioksidans (263).

U istraživanju je isključeno uzimanje antioksidansa kao dodataka prehrani (vitamini A, C i E), tako da potencijalni zbunjujući učinak prehrane i navika životnog stila ne mogu biti dio objašnjenja nalaza. Ranija studija s uključenim KOPB ispitanicima koji su pušili ≥ 20 *pack-years* pokazala je poboljšanja povezana s dodatkom antioksidativnih vitamina u prehrani i stupnja opstrukcije dišnog puta, odnosno FEV₁ (264). Studija koja je uključila populaciju nepušača bez anamneze plućne bolesti, našla je statistički značajnu korelaciju između konzumiranja antioksidansa i vrijednosti TAS u oba spola i u žena, ali ne i u muškaraca (265). Nedavna populacijska studija potvrdila je da uzimanje vitamina A pokazuje pozitivnu vezu s FEV₁ kod muškaraca, a uzimanje ugljikohidrata, proteina, vlakna, B vitamina (tiamin, riboflavin, niacin) i vitamina C povezano je značajnije sa smanjenjem težine bolesti kod muškaraca starijih od 60 godina. Kod žena nije nađena statistički značajna povezanost. Navedeno je da su rezultati potvrdili ranije studije važnosti nutritivnog statusa kod respiratornih bolesti. Modifikacija prehrane koja bi uključila veći sadržaj antioksidansa, trebala bi se naglašavati u prevenciji bolesti u kojima oksidativni stres ima značajnu ulogu, kao što je KOPB (266). Ipak, većina kliničkih studija koje su istraživale utjecaj oralne antioksidativne terapije u prevenciji morbiditeta i mortaliteta imale su suprotne zaključke, odnosno pokazale su malo ili nikako koristi od antioksidansa kao dodatka prehrani. Velika meta analiza koja je uključila 50 randomiziranih, kontroliranih studija i skoro 300000 ispitanika, pokazala je da nema pozitivnog učinka dodatka vitamina ili antioksidansa (vitamini A, B₆, B₁₂, folna kiselina, vitamin C, D, E, β -karoten, selen) u prevenciji kardiovaskularnih ishoda, definiranih kao kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, angina pectoris, moždani udar i tranzitorna ishemična ataka (267).

6.3. Povezanost moždane vazoreaktivnosti i TAS-a

Analiza povezanosti moždane vazoreaktivnosti i TAS-a kod KOPB i kontrola, pokazala je značajnu povezanost samo u skupini oboljelih od KOPB-a, gdje je TAS u značajnoj negativnoj vezi s moždanom vazoreaktivnosti u stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Prema stupnju težine KOPB-a, značajna je negativna povezanost TAS-a i moždane vazoreaktivnosti u stražnjoj moždanoj cirkulaciji samo u skupini blage KOPB. Nije nađena značajna povezanost između TAS i moždane vazoreaktivnosti u prednjoj moždanoj cirkulaciji. Podaci dobiveni u ovom istraživanju ne dopuštaju konačan zaključak da je smanjena moždana vazoreaktivnost povezana sa sistemskim promjenama u antioksidativnom statusu bolesnika.

U odnosu na spol u istraživanju je bilo više muškaraca, bez značajne razlike u odnosu na skupine ispitanika prema prisutnosti bolesti. Kod oboljelih od KOPB-a TAS je nađen značajno povećan u muškaraca, u odnosu na žene. Sve žene u istraživanju bile su u menopauzi, čime je isključen utjecaj estrogena na oksidativni stres. Naime, estrogen je spolni hormon s vazoaktivnim i antioksidativnim svojstvima. Nakon menopauze razina estrogena naglo pada, a oksidativni stres raste (268). Studija koja je analizirala oksidativni stres i moždanu vazoreaktivnost na ACM u postmenopauznih žena s umjereno teškom KOPB povezanoj s pušenjem, pokazala je značajno višu razinu oksidativnog stresa, višu antioksidativnu aktivnost enzima u obliku glutathion peroksidaze i veći omjer između oksidativnog stresa i antioksidativne aktivnosti u odnosu na kontrole. Nađena je oštećena moždana vazoreaktivnost na hiperkapniju mjerena TCD-om, ali nije nađena značajna korelacija između markera oksidativnog stresa/antioksidansa s vazoreaktivnošću. U kontekstu povišenog oksidativnog stresa uzrokovanog manjkom estrogena, zaključili su da je to moguće objašnjenje opserviranih razlika u cerebrovaskularnoj senzitivnosti na hiperkapniju kod KOPB bolesnica u odnosu na kontrole (24).

Hipoksemija je dio kliničke slike KOPB bolesnika. Nedavna studija ispitala je kako trajna izloženost hipoksiji (na 3600 m nadmorske visine, Ande – Bolivija), utječe na prisutnost oksidativnog stresa, moždanu vazoreaktivnost i kognitivnu funkciju. Kronična visinska bolest je sindrom loše prilagodbe života na tim visinama, karakteriziran ozbiljnom hipoksemijom koja nosi povišen rizik za moždani udar i migrenu te je povezan s povišenim morbiditetom i mortalitetom. Potvrđeno je da ispitanici s razvijenom bolešću imaju povišen oksidativni stres praćen smanjenom bioraspoloživosti NO. Iz studije su isključene žene zbog mogućeg utjecaja estrogena na oksidativni stres i kognitivne funkcije. Oksidativni stres povezan je s TCD-om

potvrđenom oštećenom moždanom vazoreaktivnošću. U zaključku studije autori navode da je povećan oksidativni stres uzrokovan hipoksemijom, povezan sa smanjenom moždanom perfuzijom, smanjenom moždanom vazoreaktivnošću na hiperkapniju, kognitivnim deficitom i simptomima depresije (225).

Endotelni NO uzrokuje relaksaciju glatkih mišićnih stanica unutar arteriola, a endotelna disfunkcija rezultira smanjenjem njegove biorasploživosti. To oštećuje CO₂ reaktivnost, odnosno uzrokuje poremećaj moždane vazoreaktivnosti. Povezanost CO₂-NO smatra se ključnim putem u regulaciji moždanog protoka krvi. CO₂ reaktivnost smatra se surogatom cerebrovaskularne endotelne funkcije (5). Nedavna studija na animalnom modelu pokazala je da porast biorasploživosti NO putem prostaglandinskih puteva izaziva vazodilataciju, tako povećava oksigenaciju koja povećava i stvara viši TAS. Na taj način, antioksidans – TAS štiti tkivo od oštećenja uklanjajući slobodne radikale (269). Zaključak je temeljen na ranijem istraživanju: kako se TAS povećava, slobodni radikali uklanjaju se iz bioloških sustava, što štiti makromolekule od oštećenja (193). Nedavna studija je analizirala dobno- i apolipoprotein E gen (APOE genotip)- specifične hemodinamske promjene pomoću BOLD metode funkcijske MR testom zadržavanja daha za ispitivanje moždane vazoreaktivnosti i vizualnom stimulacijom za izazivanje hiperemije. Nakon ingestije nitrata kao izvora NO, nisu nađene promjene u moždanoj vazoreaktivnosti, ali uočeno je da se ona smanjuje s dobi i ovisi o prisutnom genotipu ispitanika. Tako je zaključeno da odgovor na zadržavanje daha može ovisiti o APOE genotipu, a neovisno o NO (270).

U svjetlu razočaravajućih rezultata kliničkih studija uključenih u dodatke „direktnih“ antioksidansa, postoji rastući interes u strategijama baziran na dijetalno ili farmakološki povećanu stimulaciju endogenih antioksidativnih obrambenih gena, uključujući one koji reguliraju glavni antioksidativni i stanično protektivni transkripcijski nuklearni faktor *Nuclear Erythroid- Related Factor 2* (Nrf2) koji regulira antioksidativne i citoprotektivne proteine i tako povećava antioksidativni odgovor (267,271–273). Tako je studija na animalnom modelu endotelne disfunkcije koristila dijetalni unos aktivatora Nrf2 gena. Ona je pokazala da je regulacija enzimske antioksidativne aktivnosti prevenirala mikrovaskularna oštećenja, ponovno uspostavila endotelnu funkciju i mehanizme vaskularne relaksacije, koji su bili ozbiljno narušeni. Takav protektivni učinak nije bio vidljiv u skupini s ciljanom delecijom Nrf2 gena. Ovi nalazi pokazali su da izravna aktivacija Nrf2-posredovane antioksidativne obrane i stanično protektivni mehanizmi farmakološkim ili dijetalnim sredstvima, može imati koristan profilaktički ili terapijski učinak na prevenciju i liječenje bolesti povezane s

oksidativnim stresom u krvnim žilama (271). Nedavno je rađena studija na oboljelim od KOPB-a, koja je analizirala ekspresiju Nrf2 gena u uzorcima alveolarnih makrofaga, nazalnom i bronhalnom epitelu i mononuklearnim stanicama periferne krvi kod sadašnjih i bivših pušača. Ekspresija Nrf2 gena bila je značajno viša samo u bronhalnom epitelu KOPB pušača. Nisu nađene razlike u TAS-u ili upalnim markerima mjenjenim u serumu, plazmi, bronhoalveolarnoj lavaži ili kondenzatu izdahnutog zraka. Broj ispitanika u studiji nije bio dovoljno velik da bi se učinila korelacija između razine TAS-a i broja cigareta u skupini sadašnjih pušača. Ovo je prva studija koja je odredila razinu ekspresije Nrf2 gena i aktivnosti u različitim staničnim sustavima u odgovoru na aktivno korištenje duhana u oboljelih od KOPB. Zaključeno je da bi prepoznavanje razlika u razinama ekspresije Nrf2 gena između različitih sustava omogućilo određivanje može li specifično ciljanje na određene stanice imati terapijsku učinkovitost Nrf2 aktivatora kao što je to već potvrđeno na animalnim i *in vitro* studijama (274).

Prema raspoloživim podacima, osim povećanog oksidativnog stresa, prisutnosti upale i akutne egzacerbacije, vrijednosti TAS-a u KOPB bolesnika mogu ovisiti i o drugim čimbenicima. Na njega mogu utjecati muški/ženski spol, hormonski status u žena, status pušenja, odnosno doza pušenja, broj egzacerbacija u prethodnoj godini, moguće i vrijeme proteklo od posljednje egzacerbacije, stanje uhranjenosti, prisutnost kronične hiperkapnije, uzimanje antioksidansa kao dodatka prehrani, fizička aktivnost, izloženost hipoksiji, ali i genotip ispitanika te vrsta bioloških uzoraka koji su analizirani. Kompenzatorni mehanizmi međudjelovanja između oksidansa i antioksidansa i potreba održavanja ravnoteže između njih, dodatno kompliciraju potrebu inkorporiranja navedenih čimbenika rizika i njihovih kombinacija u konačne zaključke nađenih međuovisnosti.

Prema rezultatima, istraživanje pokazuje prisutan poremećaj moždane vazoreaktivnosti u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji kod KOPB bolesnika. Navedena literatura pokazuje da je moždana vazoreaktivnost marker endotelne funkcije (89). Endotelna disfunkcija je marker rane ateroskleroze i odgovorna je za njezinu progresiju (87). Obje nastaju zbog povećanog oksidativnog stresa (210,211). U studiji KOPB ispitanika s već razvijenom aterosklerozom, koja je koristila MR visoke rezolucije, detaljno je analizirana struktura aterosklerotskog plaka u odnosu na kontrole bez plućne bolesti. Dobiveni su vrijedni podaci o veličini, sadržaju lipida u plaku, znakovima krvarenja u plak i debljini fibroznog pokrova.

Nalazi ove studije pokazuju da su bolesnici s teškom KOPB u povišenom riziku za nestabilan aterosklerotski plak, definiran kao onaj s većim sadržajem lipida, u odnosu na one bez KOPB-a. U studiji su analizirani i oni s blagim do umjerenim stupnjem bolesti, sa sličnim rezultatima, dokazujući da se nestabilnost plaka pojavljuje rano u patogenezi KOPB-a (275). I prije pojave manifestne ateroskleroze, TCD omogućuje otkrivanje poremećaja moždane vazoreaktivnosti. U istraživanju je dokazana oštećena moždana vazoreaktivnost koja potvrđuje endotelnu disfunkciju i vaskularnu bolest u KOPB bolesnika bez znakova i simptoma moždane bolesti. Bolesti pluća, uključujući KOPB, postaju „novi“ čimbenici rizika za moždani udar (184). S porastom opstrukcije dišnog puta, odnosno stupnja težine KOPB-a, pogoršava se i oštećenje moždane vazoreaktivnosti, a tako i rizik za moždani udar, odnosno cerebrovaskularnu bolest. Osim lokalnog, oštećena moždana vazoreaktivnost je i marker progresivnog globalnog vaskularnog oštećenja (6). Oštećena moždana vazoreaktivnost se tako odnosi na sistemski poremećaj vaskularnog sustava (7). Istovremena pojava cerebrovaskularne bolesti i KOPB-a značajno utječe na bolesnikovu kvalitetu života i povezana je s lošim kliničkim ishodom nego svako stanje posebno.

Mada nedostaje konačan dokaz, uvjerljivo je da sistemska upala i povećan oksidativni stres u KOPB-u mogu neovisno povećati rizik za moždani udar izravnim stvaranjem moždane vaskularne disfunkcije i tako vaskularne insuficijencije te povećanjem osjetljivosti za trombotičke događaje zbog pojačane aktivacije trombocita. Ciljano djelovanje na ove puteve može biti način prevencije moždanog udara u KOPB bolesnika (166,184).

6.4. Ograničenja istraživanja

Ograničenje ovog istraživanja bilo je korištenje voljnog zadržavanja daha kao hiperkapnijskog podražaja. To zahtijeva suradljivog ispitanika. Nasuprot ovoj metodi, kompjuterizirana metoda ciljnog $P_{ET}CO_2$ osigurava prednost dostizanja ciljne razine $P_{ET}CO_2$ unutar nekoliko udisaja, zadržavanja postignute razine produljenog trajanja i umanjanja intersubjektivne varijabilnosti (276). Ova tehnologija je precizna, ali skupa i, nažalost, nije bila dostupna za ovo istraživanje.

Drugo ograničenje je nedostatak simultanog mjerenja u prednjoj i stražnjoj cirkulaciji, što može stvoriti mogućnost veće testne varijabilnosti. Moždana vazoreaktivnost nije homogena

kroz sve intrakranijalne moždane arterije. Tijekom studije sa 7 T MR kao metodom prikaza, autori su postigli istovremeno mjerenje u velikim bazalnim intrakranijskim arterijama i unutarnjim karotidnim arterijama koristeći hiperkapnijski i hipokapnijski podražaj. Oni su naglasili potrebu za poboljšanje metoda prikaza simultanog mjerenja ovih krvnih žila u jednom podražaju (277).

Opća ograničenja TCD-a su ovisnost o operateru, potreba za suficijentnim akustičnim temporalnim prozorom(ima) i nedostatak slikovnog prikaza, pa je tako i u ovom istraživanju (159).

Ograničenje istraživanja je i mjerenje TAS u plazmi, što možda ne odgovara njegovoj lokalnoj razini u plućima. Također i drugi biološki uzorci, kao što su fluid dobiven bronhoalveolarnom lavažom, inducirani iskašljaj i kondenzat izdahnutog zraka, moguće su prikladniji za određivanje oksidans-antioksidans neravnoteže u KOPB bolesnika (272,274). Učinjeno je samo jedno mjerenje TAS-a u slučajnom vremenu, što može ignorirati bilo kakve varijacije u vrijednostima kroz vrijeme. Koncentracija antioksidansa, koja se mjeri samo jednom, možda ne predstavlja uobičajenu koncentraciju ispitanika u studiji (278).

TAS je bio jedini biomarker koji je učinjen zbog tehničkih i financijskih razloga. Radi praćenja relevantnih presječnih i longitudinalnih KOPB ishoda, kombinacija biomarkera povećava prediktivnu vrijednost u usporedbi s kliničkim varijablama i individualnim biomarkerima. Literatura sugerira i da je povijest prethodnih egzacerbacija tako snažno povezana s budućim egzacerbacijama da biomarkeri možda i ne osiguravaju važne dodatne informacije (279).

Klinički nedostatak istraživanja bila je nemogućnost zamrzavanja krvnih uzoraka na $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zato nije bilo moguće istovremeno odmrzavanje svih uzoraka koji su prikupljeni i njihova analiza u jednom aktu.

Veći uzorak ispitanika osigurao bi dodatnu statističku snagu za detekciju značajnih povezanosti, osobito korelaciju između TAS i doze pušenja, budući da je u ovom istraživanju bila granične značajnosti.

Zaključci su temeljeni na rezultatima presječnog istraživanja, mada bi neki od ciljeva mogli imati veću značajnost kada bi se radilo o prospektivnom praćenju. Zbog svih navedenih ograničenja, rezultati mogu imati potencijalnu pristranost.

6.5. Snaga i klinički značaj istraživanja

Snaga ovog istraživanja uključuje prikladnu veličinu uzorka ispitanika. Nalazi su uspoređivani s dobno- i spolno- usklađenim zdravim kontrolama. Podaci za sve ispitanike prikupljeni su na jednome mjestu, na jednom TCD sustavu, što osigurava harmonizaciju i kompatibilnost. Pokazano je da oštećena respiratorna funkcija kod KOPB ispitanika nije ograničavajući faktor za testiranje zadržavanjem daha. Svi ispitanici koji su ispunili kriterije završili su izazov hiperkapnije u potpunosti. Ovo je istraživanje pokazalo da je TCD testiranje moždane vazoreaktivnosti korištenjem metode zadržavanja daha kao hiperkapnijskog podražaja, dobro podnošljiva i sigurna u KOPB bolesnika. Ona je neagresivna, relativno jeftina i može se izvesti uz krevet bolesnika. Osigurava informacije u realnom vremenu o moždanoj vazoreaktivnosti i predstavlja marker probira za rano otkrivanje oštećenja mozga u KOPB bolesnika bez moždanih simptoma. TCD testiranje moždane vazoreaktivnosti može identificirati osjetljive KOPB bolesnike koji su u povećanom riziku za razvoj cerebrovaskularnih bolesti. Intervencije namijenjene poboljšanju moždane vazoreaktivnosti kod KOPB bolesnika mogu biti učinkovita strategija za smanjenje takvog rizika.

Snaga studije je i stratifikacija KOPB-a prema stupnju opstrukcije dišnog puta, navici pušenja, dozi pušenja, broju egzacerbacija u prethodnoj godini i hiperkapniji. Isključeno je dodatno uzimanje antioksidativnih vitamina u prehrani i potencijalni učinak fizičke aktivnosti na antioksidativni kapacitet. Povećana aktivnost mišića može uzrokovati oksidativni stres čiji produkti kao signalne molekule povećavaju produkciju obrambenih enzima i antioksidansa, utječu na ekspresiju gena u mišiću i vode prema adaptaciji koja čini pozitivni efekt treninga na zdravlje u općoj populaciji (280). U studiji s KOPB bolesnicima uočeno je tijekom vježbe značajno povećanje razine krvnih markera oksidativnog stresa, što može uzrokovati poremećaj oksidans-antioksidans ravnoteže (34).

Ranije studije potvrdile su reproducibilnost TCD-a, tako da je moguće ponavljanje ispitivanja i praćenje promjena u moždanoj vazoreaktivnosti kod KOPB bolesnika, što osigurava pravovremene preventivne i terapijske intervencije (281).

7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- KOPB bolesnici imaju značajno smanjenu perfuziju u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji u odnosu na kontrole.
- KOPB bolesnici imaju značajno oštećenu moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji koja se pogoršava sa težinom bolesti.
- U prednjoj cirkulaciji je oštećena moždana vazoreaktivnost nađena u 84,4 % KOPB bolesnika, dok kod zdravih kontrola nije registrirana. U stražnjoj cirkulaciji je oštećena moždana vazoreaktivnost nađena u 87,8 % KOPB bolesnika u odnosu na 26,7 % kontrola. Svi KOPB bolesnici s teškim stupnjem bolesti imaju oštećenu moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji.
- Stražnja moždana cirkulacija ima nižu moždanu vazoreaktivnost nego prednja kod KOPB bolesnika i zdravih kontrola.
- KOPB bolesnici s teškom opstrukcijom dišnog puta imaju značajno smanjenu moždanu perfuziju i značajno oštećenu moždanu vazoreaktivnost u stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Takav nalaz može označavati ograničen potencijal rezerve stražnje moždane cirkulacije u KOPB bolesnika.
- KOPB muškarci imaju smanjenu perfuziju u stražnjoj moždanoj cirkulaciji u odnosu na KOPB žene, kao i više oštećenu moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji.
- Testiranje moždane vazoreaktivnosti TCD-om korištenjem metode zadržavanja daha dobro je podnošljiva, sigurna u KOPB i predstavlja prikladan marker za identificiranje osjetljivih bolesnika s visokim rizikom razvoja cerebrovaskularne bolesti.
- U ovom istraživanju TAS je bio značajno viši u stabilnoj KOPB nego kontrolama, bez razlike prema težini bolesti.
- Samo u blagoj KOPB nađena je negativna korelacija između vrijednosti TAS-a i moždane vazoreaktivnosti u stražnjoj moždanoj cirkulaciji. Oštećena moždana vazoreaktivnost, kao rani marker endotelne disfunkcije, predstavlja vaskularnu patologiju povezanu s KOPB bolesnicima. U KOPB bolesnika postoji smanjena moždana vazoreaktivnost, ali veza s promijenjenim obrambenim antioksidativnim

statusom ne dopušta konačne zaključke razloga takve reaktivnosti. Rezultati dobiveni u ovom istraživanju ne dopuštaju konačan zaključak da je smanjena moždana vazoreaktivnost povezana sa sistemskim promjenama u antioksidativnom statusu bolesnika.

- Potrebne su prospektivne studije radi daljnje evaluacije.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Odrediti moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji pomoću metode voljnog zadržavanja daha kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) prema stupnju opstrukcije dišnog puta i moguću povezanost s totalnim antioksidativnim statusom (TAS) u plazmi.

Nacrt studije: Presječno opservacijsko istraživanje u kojem je ispitanicima učinjena spirometrija, transkranijalni dopler (TCD) i biokemijska analiza. KOPB ispitanici su podijeljeni prema forsiranom ekspiracijskom volumenu u prvoj sekundi (FEV_1).

Ispitanici i metode: Komparirano je 90 stabilnih KOPB ispitanika, bez prethodne cerebrovaskularne bolesti i 30 dobno- i spolno-usklađenih zdravih dobrovoljaca (srednja dob $67 \pm 7,9$, 87 muškaraca). Koristeći TCD i indeks zadržavanja daha (BHI), analizirane su početne srednje brzine strujanja krvi (SBSK, m/s), srednji BHI (BHI_m) u srednjoj cerebralnoj (ACM) i bazilarnoj arteriji (AB). Analiziran TAS u plazmi. Određena je statistička značajnost 0,05.

Rezultati: KOPB ispitanici imali su nižu SBSK u ACM i AB te značajno niži BHI_m ACM i BHI_m AB u odnosu na kontrole (0,8 i 0,7 odnosno 1,24 i 1,07; $P < 0,001$). S težinom opstrukcije dišnog puta nađeno je značajno smanjenje BHI_m ACM i BHI_m AB u blagoj (0,94 i 0,83), umjerenoj (0,8 i 0,7) i teškoj KOPB (0,7 i 0,6); $P < 0,001$. Za sve ispitanike nađena je značajna pozitivna korelacija između FEV_1 i BHI_m ACM ($Rho = 0,761$, $P < 0,001$) te između FEV_1 i BHI_m AB ($Rho = 0,409$, $P < 0,001$). TAS (mmol/L) bio je značajno viši u KOPB u odnosu na kontrole (1,68 [1,55 – 1,80] odnosno 1,59 [1,54 – 1,68]; $P = 0,03$). U KOPB skupinama, nije bio značajne korelacije između FEV_1 i TAS. U KOPB pušača, TAS je bio veći u teških pušača nego blagih, granične značajnosti. Samo u blagoj KOPB značajna je negativna korelacija između TAS i BHI_m AB ($Rho = -0,445$, $P = 0,01$).

Zaključak: KOPB ispitanici imaju oštećenu moždanu vazoreaktivnost u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji, koja se pogoršava s težinom bolesti. Moždana vazoreaktivnost prikladan je marker za identificiranje osjetljivih KOPB bolesnika s visokim rizikom razvoja cerebrovaskularne bolesti. TAS je značajno viši u KOPB ispitanika u odnosu na kontrole, ali

ne ovisi o težini bolesti. Rezultati ne dopuštaju zaključak da je smanjena moždana vazoreaktivnost povezana sa sistemskim promjenama u antioksidativnom statusu bolesnika. Potrebne su prospektivne studije radi daljnje evaluacije.

Ključne riječi: antioksidans; kronična opstruktivna plućna bolest; moždana cirkulacija; transkranijски dopler ultrazvuk; zadržavanje daha.

9. SUMMARY

EVALUATION OF CEREBRAL VASOREACTIVITY BY TRANSCRANIAL DOPPLER SONOGRAPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Objectives: The aim of the study was to quantify cerebrovascular vasoreactivity in anterior and posterior cerebral circulation with the voluntary breath holding method in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, according to airflow obstruction severity and possible relationship with total antioxidant status (TAS) in plasma.

Study Design: This was a cross-sectional observational study in which the participants were instrumented with spirometry, transcranial doppler sonography (TCD) and biochemical analysis. COPD participants were divided according to forced expiratory volume in one second (FEV₁).

Participants and Methods: In the study 90 stable COPD patients without previous cerebrovascular disease were compared with 30 age- and sex- matched healthy volunteers (mean age 67±7.9, 87 males). The baseline mean flow velocities (MFV, m/s), mean BHI (BHI_m) of middle cerebral artery (MCA) and basilar artery (BA) were analysed by means of using TCD and breath holding index (BHI). TAS was analysed in plasma. The level of statistical significance was set at 0.05.

Results: COPD patients had lower baseline MFV of both MCA and BA and significantly lower BHI_m MCA and BHI_m BA than controls (0.8 and 0.7 versus 1.24 and 1.07, respectively; P<0.001). With the severity of airflow obstruction, there were significant declines of BHI_m MCA and BHI_mBA in mild (0.94 and 0.83), moderate (0.8 and 0.7) and severe COPD (0.7 and 0.6), respectively (P<0.001). For all participants, a significant and positive correlation was found between forced expiratory volume in one second (FEV₁) and BHI_mMCA (Rho= 0.761, P<0.001) and between FEV₁ and BHI_mBA (Rho= 0.409, P<0.001). TAS was significant higher in COPD than controls (1.68 [1.55 – 1.80] versus 1.59 [1.54 – 1.68], respectively; P=0.03). In COPD groups, there was no significant correlation between FEV₁

and TAS. In COPD smokers, TAS was higher in heavy smokers than light ones, but with boundary significance. Only in mild COPD group a significant negative correlation was found between TAS and BHI_mAB (Rho= -0,445, P=0,01).

Conclusions: COPD patients have impaired cerebral vasoreactivity in anterior and posterior cerebral circulation, which increases with the airflow obstruction severity. Cerebral vasoreactivity is an appropriate marker to identify vulnerable COPD subjects at high risk to develop cerebrovascular disease. TAS was significant higher in stable COPD than controls, but there was no significant correlation between TAS and the airway obstruction severity. The results do not allow conclusions that decreased cerebral vasoreactivity is associated with systemic changes in antioxidant status of patients. Prospective studies are needed for further evaluation.

Key words: Antioxidants; Chronic obstructive pulmonary disease; Cerebral circulation; Transcranial Doppler sonography; Breath holding.

10. LITERATURA

1. Aaslid R. Cerebral Autoregulation and Vasomotor Reactivity. *Front Neurol Neurosci* Basel, Karger. 2006;21:216–28.
2. Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(37):1–12.
3. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods*. 2011;196(2):221–37.
4. Zavoreo I, Demarin V. Breath Holding Index in the Evaluation of Cerebral Vasoreactivity. *Acta Clin Croat*. 2004;43(1):15–9.
5. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2006 Oct;291(4):H1856–61.
6. Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, Stępień A. Cerebral and Extracerebral Vasoreactivity in Patients With Different Clinical Manifestations of Cerebral Small-Vessel Disease: Data From the Significance of Hemodynamic and Hemostatic Factors in the Course of Different Manifestations of Cerebral Small-Ves. *J Ultrasound Med*. 2018;00:1–13.
7. Portegies MLP, De Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality : the Rotterdam study. *Stroke*. 2014;45(1):42–7.
8. Aries MJH, Elting JW, De Keyser J, Kremer BPH, Vroomen PCAJ. Cerebral autoregulation in stroke: A review of transcranial doppler studies. *Stroke*. 2010;41(11):2697–704.
9. Moreton FC, Cullen B, Delles C, Santosh C, Gonzalez RL, Dani K, et al. Vasoreactivity in CADASIL: Comparison to structural MRI and neuropsychology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(6):1085–95.
10. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics

- to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689–701.
11. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):165–74.
 12. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483–97.
 13. Dodd JW, Chung AW, Van Den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: A multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(3):240–5.
 14. Lahousse L, Vernooij MW, Darweesh SKL, Akoudad S, Loth DW, Joos GF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebral Microbleeds the Rotterdam study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):783–8.
 15. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65(11):956–62.
 16. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J COPD.* 2014;9:871–88.
 17. Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig.* 2015;53(6):249–58.
 18. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
 19. Söderholm M, Inghammar M, Hedblad B, Egesten A, Engström G. Incidence of stroke and stroke subtypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(2):159–68.
 20. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 2017;120:439–48.
 21. Lôpez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology.*

- 2016;21(1):14–23.
22. Bernardi L, Casucci G, Haider T, Brandstätter E, Pocecco E, Ehrenbourg I, et al. Autonomic and cerebrovascular abnormalities in mild COPD are worsened by chronic smoking. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1458–65.
 23. Clivati A, Ciofetti M, Cavestri R, Longhini E. Cerebral vascular responsiveness in chronic hypercapnia. *Chest*. 1992;102(1):135–8.
 24. Hartmann SE, Pialoux V, Leigh R, Poulin MJ. Decreased cerebrovascular response to CO₂ in post-menopausal females with COPD: Role of oxidative stress. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1354–61.
 25. Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, Carru C, Pirina P. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Res*. 2016;17(1):1–11.
 26. Rahman I MW. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;12(3):256–65.
 27. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693–718.
 28. Li Y, Cho MH, Zhou X. What do polymorphisms tell us about the mechanisms of COPD? *Clin Sci*. 2017;131(24):2847–63.
 29. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2015;10:261–76.
 30. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: A large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):753–60.
 31. Bernardo I, Bozinovski S, Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities. *Pharmacol Ther*. 2015;155:60–79.
 32. Fetoui H, Chahed K, Benzarti M, ben Anes A, Chabchoub E, Chahdoura H, et al. Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Nitric Oxide and Peroxynitrite in

- Tunisian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Disease Severity and Airflow Obstruction. *Biol Trace Elem Res.* 2014;161(1):20–31.
33. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chinese Med Assoc.* 2015;78(12):702–8.
 34. Koechlin C, Couillard A, Cristol JP, Chanez P, Hayot M, Le Gallais D, et al. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidative stress in COPD? *Eur Respir J.* 2004;23(4):538–44.
 35. Aydemir Y, Aydemir Ö, Şengül A, Güngen AC, Çoban H, Taşdemir C, et al. Comparison of oxidant/antioxidant balance in COPD and non-COPD smokers. *Hear Lung.* 2019;48(6):566–9.
 36. Lakhdar R, Denden S, Mouhamed MH, Chalgoum A, Leban N, Knani J, et al. Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res.* 2011;37(4):195–204.
 37. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1997;52(6):565–8.
 38. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir Med.* 2011;105(Suppl.1):31–7.
 39. Ekin S, Arsoy A, Gunbatar H, Sertogullarindan B, Sunnetcioglu A, Sezen H, et al. The relationships among the levels of oxidative and antioxidative parameters, FEV1 and prolidase activity in COPD. *Redox Rep.* 2017;22(2):74–7.
 40. Tavailani H, Nadi E, Karimi J, Goodarzi MT. Oxidative Stress in COPD Patients, Smokers and Non-Smokers Subjects. *Respir Care.* 2012;57(12):2090–4.
 41. Burlakoti A, Kumaratilake J, Taylor J, Massy-Westropp N, Henneberg M. The cerebral basal arterial network: morphometry of inflow and outflow components. *J Anat.* 2017;230(6):833–41.
 42. Chandra A, Li WA, Stone CR, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and

- cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ.* 2017;3(2):45–56.
43. Bathala L, Mehndiratta M, Sharma V. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):174.
 44. Kapoor K, Singh B, Dewan LIJ. Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int.* 2008;83(2):96–106.
 45. Zhou H, Sun J, Ji X, Lin J, Tang S, Zeng J, et al. Correlation between the integrity of the circle of willis and the severity of initial noncardiac cerebral infarction and clinical prognosis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):1–7.
 46. Vrselja Z, Brkic H, Mrdenovic S, Radic R, Curic G. Function of circle of Willis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(4):578–84.
 47. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer’s disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(5):347–60.
 48. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol.* 2006;100(3):1059–64.
 49. Lee RMKW. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther.* 1995;66(1):149–73.
 50. Cipolla MJ. The cerebral circulation. *Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function.* Morgan & C. Vol. 1, Morgan & Claypool Life Sciences. 2009. 1–59 p.
 51. Xing CY, Tarumi T, Liu J, Zhang Y, Turner M, Riley J, et al. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(8):2848–56.
 52. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. *Crit Care.* 2016;20(129):1–17.
 53. Sturtzel C. Endothelial Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1003:71–91.
 54. Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, et al. Cerebral hemodynamics: Concepts of clinical importance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(5):357–65.
 55. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol.* 2014;592(5):841–59.

56. Aaslid R, Lash SR, Bardy GH, Gild WH, Newell DW. Dynamic pressure-flow velocity relationships in the human cerebral circulation. *Stroke*. 2003;34(7):1645–9.
57. Czosnyka M, Piechnik S, Richards HK, Kirkpatrick P, Smielewski P, Pickard JD. Contribution of mathematical modelling to the interpretation of bedside tests of cerebrovascular autoregulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):721–31.
58. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2017;312(1):H1–20.
59. Tzeng YC, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: Cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(3):545–59.
60. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016;3(3):031411.
61. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*. 1994;25(4):793–7.
62. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45–52.
63. Panerai RB. Cerebral autoregulation: From models to clinical applications. *Cardiovasc Eng*. 2008;8(1):42–59.
64. Xiong L, Liu X, Shang T, Smielewski P, Donnelly J, Guo ZN, et al. Impaired cerebral autoregulation: Measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(6):520–31.
65. Claassen JA, Meel-Van Den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB, Alexander Caicedo Dorado, Mitsis GD, et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(4):665–80.
66. Madureira J, Castro P, Azevedo E. Demographic and Systemic Hemodynamic Influences in Mechanisms of Cerebrovascular Regulation in Healthy Adults. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(3):500–8.

67. Grüne F, Klimek M. Cerebral blood flow and its autoregulation-when will there be some light in the black box? *Br J Anaesth.* 2017;119(6):1077–9.
68. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol.* 2006;100(1):328–35.
69. Ter Laan M, Van Dijk JMC, Elting JWJ, Staal MJ, Absalom AR. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: A review. *Br J Anaesth.* 2013;111(3):361–7.
70. Sandor P. Nervous control of the cerebrovascular system : doubts and facts. *Neurochem Int.* 1999;35:237–59.
71. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959;39(2):183–238.
72. Chan GSH, Ainslie PN, Willie CK, Taylor CE, Atkinson G, Jones H, et al. Contribution of arterial Windkessel in low-frequency cerebral hemodynamics during transient changes in blood pressure. *J Appl Physiol.* 2011;110(4):917–25.
73. Tan CO. Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *J Appl Physiol.* 2012;113(8):1194–200.
74. Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poublanc J, Crawley AP, et al. Measuring cerebrovascular reactivity: What stimulus to use? *J Physiol.* 2013;591(23):5809–21.
75. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(5):R1473–95.
76. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol.* 1989;67(5):2101–6.
77. Zappe AC, Uludağ K, Oeltermann A, Uğurbil K, Logothetis NK. The influence of moderate hypercapnia on neural activity in the anesthetized nonhuman primate. *Cereb Cortex.* 2008;18(11):2666–73.
78. Lambertsen CJ, Gelfand R, Semple SJG. H⁺ and pCO₂, as chemical factors and

- cerebral circulatory control. *J Appl Physiol*. 1961;16:473–84.
79. Kontos HA, Raper JA, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local ph, pCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*. 1977;8(3):358–60.
 80. Brian JE. Carbon Dioxide and the Cerebral Circulation. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1365–86.
 81. Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668–73.
 82. Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(1):162–8.
 83. Chandra A, Li W, Stone C, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease III: Stroke. *Brain Circ*. 2017;3:66–77.
 84. Dunn I, Ellegala D, Fox J, Kim D. Principles of Cerebral Oxygenation and Blood Flow in the Neurological Critical Care Unit. *Neurocrit Care*. 2006;4:77–82.
 85. Chandra A, Stone CR, Li WA, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease II: Pathogenesis of cerebrovascular disease. *Brain Circ*. 2017;3:57–65.
 86. Hu X, De Silva, TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):449–71.
 87. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev V V., Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1591–619.
 88. Noonan AJ, Grassia G, MacRitchie N, Garside P, Guzik TJ, Bradshaw AC, et al. A novel triple-cell two-dimensional model to study immune vascular interplay in atherosclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:1–9.
 89. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620–36.
 90. Rajani RM, Quick S, Ruigrok SR, Graham D, Harris SE, Verhaaren BFJ, et al. Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small

vessel disease in rats. *Sci Transl Med*. 2018;10(448):1–12.

91. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser MG, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005;112(11):1644–50.
92. Fu JH, Mok V, Lam W, Wong A, Chu W, Xiong Y, et al. Effects of statins on progression of subclinical brain infarct. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(1):51–6.
93. Becker CE, Quinn TJ, Williams A. Association Between Endothelial Cell Stabilizing Medication and Small Vessel Disease Stroke: A Case-Control Study. *Front Neurol*. 2019;10(September):1–8.
94. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long- term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–906.
95. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain*. 2001;124(3):457–67.
96. Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, Salat DH, Moscufo N, Meier DS, et al. Impaired cerebrovascular hemodynamics are associated with cerebral white matter damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(2):228–34.
97. Firlik AD, Rubin G, Yonas H, Wechsler LR. Relation between cerebral blood flow and neurologic deficit resolution in acute ischemic stroke. *Neurology*. 1998;51(1):177–82.
98. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2002;51(4):417–32.
99. Cupini LM, Diomedi M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol*. 2001;58(4):577–81.
100. Álvarez FJ, Segura T, Castellanos M, Leira R, Blanco M, Castillo J, et al. Cerebral hemodynamic reserve and early neurologic deterioration in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(11):1267–71.

101. Reinhard M, Rutsch S, Lambeck J, Wihler C, Czosnyka M, Weiller C, et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(3):156–62.
102. Castro P, Azevedo E, Serrador J, Rocha I, Sorond F. Hemorrhagic transformation and cerebral edema in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2017;372:256–61.
103. Wang S, Guo ZN, Xing Y, Ma H, Jin H, Liu J, et al. Dynamic cerebral autoregulation in asymptomatic patients with unilateral middle cerebral artery stenosis. *Med (United States).* 2015;94(52):1–6.
104. Chen J, Liu J, Xu WH, Xu R, Hou B, Cui LY, et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular reactivity in middle cerebral artery stenosis. *PLoS One.* 2014;9(2):10–4.
105. Semenyutin VB, Asaturyan GA, Nikiforova AA, Aliev VA, Panuntsev GK, Ibyaminov VB, et al. Predictive value of dynamic cerebral autoregulation assessment in surgical management of patients with high-grade carotid artery stenosis. *Front Physiol.* 2017;8(Nov):1–10.
106. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Reinhard M, Varsos G V., Kasprovicz M, et al. Bilateral Failure of Cerebral Autoregulation is Related to Unfavorable Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):65–73.
107. Calviere L, Nasr N, Arnaud C, Czosnyka M, Viguier A, Tissot B, et al. Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage Using Cerebral Blood Flow Velocities and Cerebral Autoregulation Assessment. *Neurocrit Care.* 2015;23(2):253–8.
108. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, Soehle M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, et al. ‘Optimal Cerebral Perfusion Pressure’ in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13(1):17–23.
109. Lee S-T, Jung K-H, Lee Y-S. Decreased Vasomotor Reactivity in Alzheimer’s Disease. *J Clin Neurol.* 2007;3(1):18.
110. Alwatban M, Murman DL, Bashford G. Cerebrovascular Reactivity Impairment in Preclinical Alzheimer’s Disease. *J Neuroimaging.* 2019;29(4):493–8.
111. Tiemeier H, Bakker SLM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral

- haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):34–9.
112. Vicenzini E, Altieri M, Michetti PM, Ricciardi MC, Ciccariello M, Shahabadi H, et al. Cerebral vasomotor reactivity is reduced in patients with erectile dysfunction. *Eur Neurol*. 2008;60(2):85–8.
 113. Oz O, Tasdemir S, Akgun H, Erdem M, Balikci A, Ozgen F. Decreased cerebral vasomotor reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2017;30:88–92.
 114. Giannopoulos S, Boden-Albala B, Choi JH, Carrera E, Doyle M, Perez T, et al. Metabolic syndrome and cerebral vasomotor reactivity. *Eur J Neurol*. 2010;17(12):1457–62.
 115. Marshall O, Lu H, Brisset J, Xu F, Liu P, Herbert J, et al. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015;71(10):1275–81.
 116. Lepur D, Kutleša M, Baršić B. Prospective observational cohort study of cerebrovascular CO₂ reactivity in patients with inflammatory CNS diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(8):989–96.
 117. Purkayastha S, Sorond FA, Lyng S, Frantz J, Murphy MN, Hynan LS, et al. Impaired Cerebral Vasoreactivity Despite Symptom Resolution in Sports-Related Concussion. *J Neurotrauma*. 2019;36(16):2385–90.
 118. Albalawi T, Hamner JW, Lapointe M, Meehan WP, Tan CO. The Relationship between Cerebral Vasoreactivity and Post-Concussive Symptom Severity. *J Neurotrauma*. 2017;34(19):2700–5.
 119. Chow FC, Boscardin WJ, Mills C, Ko N, Carroll C, Price RW, et al. Cerebral vasoreactivity is impaired in treated, virally suppressed HIV-infected individuals. *Aids*. 2016;30(1):45–55.
 120. Silva J, Polesskaya O, Knight W, Zheng JT, Granger M, Lopez T, et al. Transient hypercapnia reveals an underlying cerebrovascular pathology in a murine model for HIV-1 associated neuroinflammation: Role of NO-cGMP signaling and normalization by inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterase-5. *J Neuroinflammation*. 2012;9:1–14.

121. Colella M, Stilo C, Cocchella A, Bianchini D, Pilotto A, Del Sette P, et al. Cerebral vasoreactivity and intima-media thickness in Down syndrome: A case-control study. *J Neurol Sci.* 2018;385:57–63.
122. Szatmári S, Végh T, Csomós Á, Hallay J, Takács I, Molnár C, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit Care.* 2010;14(2).
123. Ivelja MP, Ivic I, Dolic K, Mestrovic A, Perkovic N, Jankovic S. Evaluation of cerebrovascular reactivity in chronic hepatitis C patients using transcranial color Doppler. *PLoS One.* 2019;14(6):1–10.
124. Rosenthal G, Sanchez-Mejia RO, Phan N, Hemphill JC, Martin C, Manley GT. Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury: Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(1):62–70.
125. Weersink CSA, Aries MJH, Dias C, Liu MX, Koliás AG, Donnelly J, et al. Clinical and Physiological Events That Contribute to the Success Rate of Finding ‘optimal’ Cerebral Perfusion Pressure in Severe Brain Trauma Patients. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1952–63.
126. Müller A, Remmele S, Wenningmann I, Clusmann H, Träber F, Flacke S, et al. Intracranial tumor response to respiratory challenges at 3.0 T: Impact of different methods to quantify changes in the MR relaxation rate R2*. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(1):17–23.
127. Jiang Z, Krainik A, David O, Salon C, Troprès I, Hoffmann D, et al. Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage.* 2010;52(2):538–48.
128. Giuliodori G, Fraticelli P, Bartolini M, Cagnetti C, Baruffaldi R, Rocchi MBL, et al. Cognitive and cerebral hemodynamic impairment in scleroderma patients. *Eur J Neurol.* 2009;16(12):1285–90.
129. Krainik A, Maillet A, Fleury V, Sahin M, Troprès I, Lamalle L, et al. Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2013;28(4):469–75.
130. Jourdain VA, Schindlbeck KA, Tang CC, Niethammer M, Choi YY, Markowitz D, et

- al. Increased putamen hypercapnic vasoreactivity in levodopa-induced dyskinesia. *JCI Insight*. 2017;2(20):1–11.
131. Akgün H, Taşdemir S, Ulaş ÜH, Alay S, Çetiz A, Yücel M, et al. Reduced breath holding index in patients with chronic migraine. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(3):323–7.
132. Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Altamura C, Palazzo P, Rossini PM, et al. Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: An autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study. *Cephalalgia*. 2008;28(7):689–95.
133. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Demirkaya Ş, Gökçil Z, et al. Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients. *J Neurol*. 2010;257(5):833–8.
134. Topcuoglu MA. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: Diagnostic and therapeutic aspects. *J Neurochem*. 2012;123(Suppl. 2):39–51.
135. Shriki J. *Ultrasound Physics*. *Crit Care Clin*. 2014;30(1):1–24.
136. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafile R, Riegler L, Cocchia R, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World J Cardiol*. 2016;8(7):383.
137. 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*. 1989;20(8):1005–11.
138. Sharma VK, Wong KS, Alexandrov A V. Transcranial Doppler. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:124–40.
139. Tsivgoulis G, Sharma VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov A V. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2007;38(4):1245–9.
140. Lin YP, Fu MH, Tan TY. Factors Associated with No or Insufficient Temporal Bone Window Using Transcranial Color-coded Sonography. *J Med Ultrasound*. 2015;23(3):129–32.
141. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound*. 2018;21(1):1–16.

142. Tegeler CH, Crutchfield K, Katsnelson M, Kim J, Tang R, Passmore Griffin L, et al. Transcranial doppler velocities in a large, healthy population. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):466–72.
143. Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial doppler series part II: Performing a transcranial doppler. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2009;49(1):14–27.
144. Moppett IK, Mahajan RP. Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2004;93(5):710–24.
145. Kaps M, Stolz E, Allendoerfer J. Prognostic value of transcranial sonography in acute stroke patients. *Eur Neurol*. 2008;59(Suppl. 1):9–16.
146. Martínez-Sánchez P, Serena J, Alexandrov A V., Fuentes B, Fernández-Domínguez J, Díez-Tejedor E. Update on ultrasound techniques for the diagnosis of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(Suppl. 1):9–18.
147. Yeo LLL, Sharma VK. Role of transcranial Doppler in cerebrovascular disease. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2010;5:1–13.
148. Chernyshev OY, Garami Z, Calleja S, Song J, Campbell MS, Noser EA, et al. Yield and accuracy of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2005;36(1):32–7.
149. Belvís R, Leta RG, Martí-Fàbregas J, Cocho D, Carreras F, Pons-Lladó G, et al. Almost perfect concordance between simultaneous transcranial Doppler and transesophageal echocardiography in the quantification of right-to-left shunts. *J Neuroimaging*. 2006;16(2):133–8.
150. Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, Malkoff MD, Alexandrov A V., Frey JL. Effect of body positioning during transcranial Doppler detection of right-to-left shunts. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):1035–9.
151. Sharma VK, Tsivgoulis G, Ning C, Teoh HL, Bairaktaris C, Chong VF, et al. Role of Multimodal Evaluation of Cerebral Hemodynamics in Selecting Patients with Symptomatic Carotid or Middle Cerebral Artery Steno-occlusive Disease for Revascularization. *J Vasc Interv Neurol*. 2008;1(4):96–101.
152. Fin Stolze Larsen MD, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow

- autoregulation. *Stroke*. 1994;25(10):1985–8.
153. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1992;326(9):605–10.
 154. Li Y, Liu S, Xun F, Liu Z, Huang X. Use of transcranial Doppler ultrasound for diagnosis of brain death in patients with severe cerebral injury. *Med Sci Monit*. 2016;22:1910–5.
 155. Alexandrov A V., Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2170–8.
 156. Sharma VK, Rathakrishnan R, Ong BKC, Chan BPL. Ultrasound assisted thrombolysis in acute ischaemic stroke: Preliminary experience in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(9):778–82.
 157. Alexandrov A V, Mikulik R, Ribo M, Sharma VK, Sierzenski P, Malkoff MD, et al. A Pilot Randomized Clinical Safety Study of Sonothrombolysis Augmentation With Ultrasound-Activated Perflutren-Lipid Microspheres for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009;39(5):1464–9.
 158. Wakerley BR, Kusuma Y, Yeo LLL, Liang S, Kumar K, Sharma AK, et al. Usefulness of Transcranial Doppler-Derived Cerebral Hemodynamic Parameters in the Noninvasive Assessment of Intracranial Pressure. *J Neuroimaging*. 2015;25(1):111–6.
 159. Campos Herrera CR, Beltramini GC, Avelar WM, Lima FO, Li LM. Cerebral vasomotor reactivity assessment using transcranial doppler and MRI with apnea test. *Brazilian J Med Biol Res*. 2016;49(11):1–8.
 160. Lipnick MS, Cahill EA, Feiner JR, Bickler PE. Comparison of transcranial doppler and ultrasound-tagged near infrared spectroscopy for measuring relative changes in cerebral blood flow in human subjects. *Anesth Analg*. 2018;126(2):579–87.
 161. Sharma AK, Bathala L, Batra A, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial Doppler: Techniques and advanced applications: Part 2. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(1):102–7.
 162. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M. Transcranial Doppler: a

- stethoscope for the brain-neurocritical care use. *J Neurosci Res.* 2018;96(4):720–30.
163. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27(2):397–412.
164. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: The POPE Study. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1–10.
165. Antoljak N. Kronična opstruktivna plućna bolest i astma. *Hrvat časopis za javno Zdr.* 2011;7(28):1–3.
166. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci.* 2019;133(7):885–904.
167. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(10):1488–502.
168. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, Austin E, Austin JHM, Beaty TH, et al. COPD Gene 2019 : Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obs Pulm Dis.* 2019;6(5):384–99.
169. Mackay AJ, Hurst JR. COPD Exacerbations. Causes, Prevention, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(1):95–115.
170. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R, Dollerup J, Hansen G, Cording PH, et al. Early detection of COPD in general practice. *Int J COPD.* 2011;6(1):123–7.
171. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64(10):863–8.
172. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006;61(12):1043–7.
173. Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu JF. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J COPD.* 2017;12:3323–8.

174. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev.* 2018;27:170103.
175. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574–80.
176. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: Clusters, phenotypes and outcomes. *Ital J Med.* 2012;6(4):276–84.
177. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(4):962–9.
178. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005;128(4):2068–75.
179. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137(5):1091–7.
180. Portegies MLP, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke the Rotterdam study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):251–8.
181. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: Operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007;62(5):411–5.
182. Roberts CM, Stone RA, Lowe D, Pursey NA, Buckingham RJ. Co-morbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2011;8(5):354–61.
183. Lin PJ, Shaya FT, Scharf SM. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. *Respir Med.* 2010;104(5):697–704.
184. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R, . COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci.* 2016;130(13):1039–50.

185. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, Montuschi P, Carpagnano GE, Clini E. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(9):821–32.
186. Fabbri LM, Luppi F, Begh?? B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(1):204–12.
187. Kaźmierczak M, Ciebiada M, Pekala-Wojciechowska A, Pawłowski M, Nielepkowicz-Goździńska A, Antczak A. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. *Hear Lung Circ.* 2015;24(8):817–23.
188. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370:786–96.
189. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(9):1677–98.
190. Dekhuijzen PNR, Aben KKH, Dekker I, Aarts LPHJ, Wielders PLML, Van Herwaarden CLA, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 I):813–6.
191. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013;144(1):266–73.
192. Maury J, Gouzi F, De Rigal P, Heraud N, Pincemail J, Molinari N, et al. Heterogeneity of Systemic Oxidative Stress Profiles in COPD: A Potential Role of Gender. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;1–11.
193. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9–19.
194. Ward K, Seymour J, Steier J, Jolley CJ, Polkey MI, Kalra L, et al. Acute ischaemic hemispheric stroke is associated with impairment of reflex in addition to voluntary cough. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1383–90.
195. Pollock RD, Rafferty GF, Moxham J, Kalra L. Respiratory muscle strength and training in stroke and neurology: A systematic review. *Int J Stroke.* 2013;8(2):124–30.
196. Haeusler KG, Herm J, Konieczny M, Grittner U, Lainscak M, Endres M, et al. Impact

- of chronic inflammatory airway disease on stroke severity and long-term survival after ischemic stroke - a retrospective analysis. *BMC Neurol.* 2015;15(1):1–7.
197. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011;66(9):769–74.
 198. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A role for antiplatelet therapy? *Thorax.* 2014;69(7):609–15.
 199. Tohgi H, Konno S, Takahashi S, Koizumi D, Kondo R, Takahashi H. Activated coagulation/fibrinolysis system and platelet function in acute thrombotic stroke patients with increased C-reactive protein levels. *Thromb Res.* 2000;100(5):373–9.
 200. Dayal S, Wilson KM, Motto DG, Miller FJ, Chauhan AK, Lentz SR. Hydrogen peroxide promotes aging-related platelet hyperactivation and thrombosis. *Circulation.* 2013;127(12):1308–16.
 201. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):341–53.
 202. Dénes Á, Ferenczi S, Kovács KJ. Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood- brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size. *J Neuroinflammation.* 2011;8:1–13.
 203. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):661–70.
 204. Lushchak VI. Free radicals , reactive oxygen species , oxidative stresses and their classifications *Chemico-Biological Interactions* Free radicals , reactive oxygen species , oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014;224:164–75.
 205. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med.* 2011;32(4–6):234–46.
 206. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafi M. Oxidative Stress in Atherosclerosis Development: The Central Role of LDL and Oxidative Burst.

- Endocrine, Metab Immune Disord Targets. 2012;12(4):351–60.
207. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015;5:71–9.
 208. Patel RS, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Sher S, Arshad S, Ko YA, et al. Novel Biomarker of Oxidative Stress Is Associated with Risk of Death in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2016;133(4):361–9.
 209. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(9):2045–51.
 210. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(42):1–11.
 211. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713–35.
 212. Thomas SR, Witting PK, Drummond GR. Redox control of endothelial function and dysfunction: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signal.* 2008;10(10):1713–65.
 213. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of Large Cerebral Arteries and Cerebral Microvascular Pressure. *Circ Res.* 1990;66(1):8–17.
 214. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1–32.
 215. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509–15.
 216. Aridgides DS, Mellinger DL, Armstrong DA, Hazlett HF, Dessaint JA, Hampton TH, et al. Functional and metabolic impairment in cigarette smoke-exposed macrophages is tied to oxidative stress. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
 217. Arunachalam G, Yao H, Sundar IK, Caito S, Rahman I. SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: Role of resveratrol. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(1):66–72.
 218. Rahman I, Kinnula VL. Strategies to decrease ongoing oxidant burden in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(3):293–309.
219. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh SK, et al. Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scand J Immunol*. 2017;85(2):130–7.
220. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease. *Clin Chem*. 2006;52(4):601–23.
221. Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res*. 2013;14:1–8.
222. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
223. Sulsky SI, Fuller WG, Van Landingham C, Ogden MW, Swauger JE, Curtin GM. Evaluating the association between menthol cigarette use and the likelihood of being a former versus current smoker. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;70(1):231–41.
224. Guo E, Liu P, Qian Z, Liu A, Zhang B, Xu W, et al. Number of Cigarettes Smoked Per Day, Smoking Index, and Intracranial Aneurysm Rupture: A Case–Control Study. *Front Neurol*. 2018;9(May):1–7.
225. Bailey DM, Brugniaux J V., Filipponi T, Marley CJ, Stacey B, Soria R, et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *J Physiol*. 2019;1–50.
226. Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol*. 1994;234:279–93.
227. Armitage P, Perry G. *Statistical methods in medical research*. 4. izd. WileyBlackwell; 2001.
228. Bland M. *An introduction to medical statistics*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
229. Skow RJ, MacKay CM, Tymko MM, Willie CK, Smith KJ, Ainslie PN, et al. Differential cerebrovascular CO₂ reactivity in anterior and posterior cerebral circulations. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):76–86.

230. Bruce CD, Steinback CD, Chauhan U V., Pfoh JR, Abrosimova M, Vanden Berg ER, et al. Quantifying cerebrovascular reactivity in anterior and posterior cerebral circulations during voluntary breath holding. *Exp Physiol*. 2016;101(12):1517–27.
231. Regan RE, Fisher JA, Duffin J. Factors affecting the determination of cerebrovascular reactivity. *Brain Behav*. 2014;4(5):775–88.
232. Peebles KC, Ball OG, MacRae BA, Horsman HM, Tzeng YC. Sympathetic regulation of the human cerebrovascular response to carbon dioxide. *J Appl Physiol*. 2012;113(5):700–6.
233. Lucas-Ramos P De, Izquierdo- JL, Rodriguez- JM, Frances JF. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor . Results of a case – control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2012;7:679–86.
234. Peng SL, Chen X, Li Y, Rodrigue KM, Park DC, Lu H. Age-related changes in cerebrovascular reactivity and their relationship to cognition: A four-year longitudinal study. *Neuroimage*. 2018;174:257–62.
235. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:1–9.
236. Zakharchuk N V., Chertok VM, Nevzorova VA, Gonchar EY. Effects of Chronic Tobacco Smoking on the Distribution of Tachykinin Receptors in Rat Pial Arteries. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(3):313–6.
237. Liu W, Liu J, Lou X, Zheng D, Wu B, Wang DJJ, et al. A longitudinal study of cerebral blood flow under hypoxia at high altitude using 3D pseudo-continuous arterial spin labeling. *Sci Rep*. 2017;7:1–8.
238. Flück D, Siebenmann C, Keiser S, Cathomen A, Lundby C. Cerebrovascular reactivity is increased with acclimatization to 3,454 m altitude. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1323–30.
239. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, et al. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):1–8.
240. Amin-Hanjani S, Pandey DK, Rose-Finnell L et al. Effect of Hemodynamics on Stroke

- Risk in Symptomatic Atherosclerotic Vertebrobasilar Occlusive Disease. *JAMA Neurol.* 2016;73(2):178–85.
241. Phillips DB, Steinback CD, Collins S, Fuhr DP, Bryan TL, Wong EYL, et al. The carotid chemoreceptor contributes to the elevated arterial stiffness and vasoconstrictor outflow in chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol.* 2018;596(15):3233–44.
242. Hoiland RL, Ainslie PN, Wildfong KW, Smith KJ, Bain AR, Willie CK, et al. Indomethacin-induced impairment of regional cerebrovascular reactivity: Implications for respiratory control. *J Physiol.* 2015;593(5):1291–306.
243. Gröschel K, Terborg C, Schnaudigel S, Ringer T, Riecker A, Witte OW, et al. Effects of physiological aging and cerebrovascular risk factors on the hemodynamic response to brain activation: A functional transcranial Doppler study. *Eur J Neurol.* 2007;14(2):125–31.
244. Leoni RF, Oliveira IAF, Pontes-Neto OM, Santos AC, Leite JP. Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: An arterial spin labeling study. *Brazilian J Med Biol Res.* 2017;50(4):1–9.
245. Van Der Thiel M, Rodriguez C, De Ville D Van, Giannakopoulos P, Haller S. Regional cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity in elderly controls with subtle cognitive deficits. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:1–12.
246. Catchlove SJ, Parrish TB, Chen Y, Macpherson H, Hughes ME, Pipingas A. Regional Cerebrovascular Reactivity and Cognitive Performance in Healthy Aging. *J Exp Neurosci.* 2018;12:1–11.
247. Minhas JS, Panerai RB, Robinson TG. Sex differences in cerebral haemodynamics across the physiological range of PaCO₂. *Physiol Meas.* 2018;39(10).
248. Gosker HR, Bast A, Haenen GRMM, Fischer MAJG, van der Vusse GJ, Wouters EFM, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med.* 2005;99(1):118–25.
249. Moussa S Ben, Sfaxi I, Tabka Z, Saad H Ben, Rouatbi S. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: A case-control study. *Libyan J Med.* 2014;9(1):1–13.
250. Karademirci M, Kutlu R, Kilinc I. Relationship between smoking and total antioxidant

- status, total oxidant status, oxidative stress index, vit C, vit E. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2006–12.
251. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
 252. Tal S, Adir Y, Stein N, Shalom H, Lache O, Levy A, et al. COPD exacerbator phenotype is inversely associated with current smoking but not with haptoglobin phenotype. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(1):19–23.
 253. Moussa S Ben, Rouatbi S, Saad H Ben. Incapacity, handicap, and oxidative stress markers of male smokers with and without COPD. *Respir Care*. 2016;61(5):668–79.
 254. Formiga MF, Vital I, Urdaneta G, Balestrini K, Cahalin LP, Campos MA. The BODE index and inspiratory muscle performance in COPD : Clinical findings and implications. *SAGE Open Med*. 2018;6:1–7.
 255. Spelta F, Pasini AMF, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: Focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2018;23(1):15–22.
 256. Leo F, Rossodivita AN, Segni CD, Raimondo S, Canichella S, Silvestrini A, et al. Frailty of Obese Children: Evaluation of Plasma Antioxidant Capacity in Pediatric Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(8):481–6.
 257. Petelin A, Tedeschi P, Maietti A, Jurdana M, Brandolini V, Pražnikar ZJ. Total Serum Antioxidant Capacity in Healthy Normal Weight and Asymptomatic Overweight Adults. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(7):470–7.
 258. Oliveraslópez MJ, Ruiz-Prieto I, Bolaños-Ríos P, De la Cerda F, Martín F, Jáuregui-Lobera I. Antioxidant activity and nutritional status in anorexia nervosa: Effects of weight recovery. *Nutrients*. 2015;7(4):2193–208.
 259. Mrad S, Rejeb H, Ben Abdallah J, Graiet H, Ben Khelifa M, Abed A, et al. The Impacts of Ramadan Intermittent Fasting on Oxidant/Antioxidant Stress Biomarkers of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Male Patients. *Am J Mens Health*. 2019;13(3):1–9.
 260. Shephard RJ. Oxidative Stress and Ramadan Observance ; a Possible Influence of Associated Dieting. *J Fasting Heal*. 2017;5(2):63–73.

261. Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):434–9.
262. Vivodtzev I, Moncharmont L, Tamisier R, Borel JC, Arbib F, Wuyam B, et al. Quadriceps muscle fat infiltration is associated with cardiometabolic risk in COPD. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(5):788–97.
263. Meyer A, Zoll J, Charles AL, Charloux A, de Blay F, Diemunsch P, et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: Central actor and therapeutic target. *Exp Physiol.* 2013;98(6):1063–78.
264. Hong JY, Lee CY, Lee MG, Kim YS. Effects of dietary antioxidant vitamins on lung functions according to gender and smoking status in Korea: A population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2018;8(4):1–9.
265. Kolarzyk E, Pietrzycka A, Zając J, Morawiecka-Baranek J. Relationship between dietary antioxidant index (DAI) and antioxidants level in plasma of Kraków inhabitants. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(3):393–9.
266. Kim T, Choi H, Kim J. Association Between Dietary Nutrient Intake and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity: A Nationwide Population-Based Representative Sample. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;0(0):1–10.
267. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;346(7893).
268. Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Di Pino L, Costa MP, Marchese G, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas.* 2006;53(1):77–82.
269. Aydin S, Kuloglu T, Aydin Y, Yalcin MH, Ugur K, Albayrak S, et al. Effects of iloprost and sildenafil treatment on elabela, apelin-13, nitric oxide, and total antioxidant and total oxidant status in experimental enzyme-positive acute coronary syndrome in rats. *Biotech Histochem.* 2019;0(0):1–7.
270. Rasmussen PM, Aamand R, Weitzberg E, Christiansen M, Østergaard L, Lund TE. APOE gene-dependent BOLD responses to a breath-hold across the adult lifespan.

- NeuroImage Clin. 2019;24(July):1–15.
271. Priestley JRC, Fink KE, McCord JM, Lombard JH. NRF2 activation with Protandim attenuates salt-induced vascular dysfunction and microvascular rarefaction. *Microcirculation*. 2019;26(7):1–11.
272. Bewley MA, Budd RC, Ryan E, Cole J, Collini P, Marshall J, et al. Opsonic Phagocytosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Enhanced by Nrf2 Agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):739–50.
273. Mizumura K, Maruoka S, Shimizu T, Gon Y. Role of Nrf2 in the pathogenesis of respiratory diseases. *Respir Investig*. 2019;1–8.
274. Sidhaye VK, Holbrook JT, Burke A, Sudini KR, Sethi S, Criner GJ, et al. Compartmentalization of anti-oxidant and anti-inflammatory gene expression in current and former smokers with COPD. *Respir Res*. 2019;20(1):1–9.
275. Lahousse L, Van Den Bouwhuijsen QJA, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Witteman JCM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: The Rotterdam study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):58–64.
276. Fisher JA. The CO₂ stimulus for cerebrovascular reactivity : Fixing inspired concentrations vs . targeting end-tidal partial pressures. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(6):1004–2016.
277. Al-Khazraji BK, Shoemaker LN, Gati JS, Szekeres T, Shoemaker JK. Reactivity of larger intracranial arteries using 7 T MRI in young adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;1–11.
278. Ford ES, Li C, Cunningham TJ, Croft JB. Associations between antioxidants and all-cause mortality among US adults with obstructive lung function. *Br J Nutr*. 2014;112(10):1662–73.
279. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K, Miller BE, Tal-Singer R, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res*. 2017;18(1):1–10.
280. Breitenbach M, Eckl P. Introduction to oxidative stress in biomedical and biological research. *Biomolecules*. 2015;5(2):1169–77.

281. Minhas JS, Syed NF, Haunton VJ, Panerai RB, Robinson TG, Mistri AK. Is dynamic cerebral autoregulation measurement using transcranial Doppler ultrasound reproducible in the presence of high concentration oxygen and carbon dioxide? *Physiol Meas.* 2016;37(5):673–82.

11. ŽIVOTOPIS

Marina Hlavati, dr. med.

Datum i mjesto rođenja: 12.11.1973., Našice

Adresa: Petra Preradovića 2, 31500 Našice

Telefon: 0915810485, 031614048

E-mail: marinahlavati@yahoo.com

Obrazovanje i osposobljavanje:

- 1988. – 1992. Matematička gimnazija, Srednja škola Augusta Cesarca Našice
- 1992. – 1998. Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu
- 1999. državni ispit
- 2000. – 2004. specijalizacija iz neurologije, Klinika za neurologiju KBC Osijek i KBC Zagreb
- 2001. – 2003. Postdiplomski specijalistički studij Klinička neurologija, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu
- 2011. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
- 2004. osposobljena za samostalan rad u području elektroencefalografije i epileptologije, Referentni centar za epilepsiju Ministarstva zdravstva RH i neurofiziološki laboratorij, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb
- 2005. osposobljena za pregled ekstrakranijske cirkulacije upotrebom obojenog i osnaženog doplera, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu
- 2012. osposobljena za pregled intrakranijske cirkulacije upotrebom transkranijuskog doplera, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu
- 2012. osposobljena za primjenu transkranijuskog doplera u procjeni cerebralnog cirkulacijskog aresta, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu
- 2019. subspecijalizacija iz epileptologije

Radno iskustvo:

- 1998. – 1999. doktor medicine – vježbenik, Opća županijska bolnica Našice
- 1999. – 2000. doktor medicine na kirurgiji, Opća županijska bolnica Našice
- 2000. – 2004. specijalizant neurologije, Klinika za neurologiju KBC Osijek i KBC Zagreb
- 2004. specijalist neurolog, Opća županijska bolnica Našice
- 2019. do danas specijalist neurolog – subspecijalist epileptologije, Opća županijska bolnica Našice

Članstvo i aktivnosti u znanstvenim i strukovnim udrugama:

- 1998. Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički zbor
- 2004. Hrvatsko neurološko društvo, Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju, Hrvatska liga protiv epilepsije, Hrvatska udruga za neurorehabilitaciju i restauracijsku neurologiju

Publikacije:

- u *Current Contents* časopisima:

- Hlavati M, Buljan K, Tomić S, Horvat M, Butković-Soldo S. Impaired cerebrovascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurol Belg* 2019; Dec; 119(4):567-575.
- Tomic S, Rotim T, Hlavati M, Kramaric RP, Zubonja TM. Acute dystonic reaction associated with cefalexine. *Neurol Sci.* 2015 Aug;36(8):1493-4.
- Brinar V, Cikes N, Petelin Z, Hlavati M, Poser CM. Cerebral demyelination in Wegener's granulomatosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004 Jun;106(3):233-6.

- ostale:

- Hlavati M, Buljan K, Butković Soldo S. Cardiac syncope as side effect of topical administration anticholinergic drug. *Med Vjesn.* 2018;50(Supl. 1):38-39 (sažetak, poster)

- Hlavati M, Jakić H. Koliko je sigurna dijagnoza epilepsije? *Neurol. Croat.* 2018;67(Supl. 1):35. (sažetak, poster)
- Hlavati M. Progresivna mišićna distrofija udno pojasne distribucije. *Neurol. Croat.* 2018;67(Supl. 1):14. (sažetak, predavanje)
- Buljan K, Hlavati M, Czersky Hafner D, Pušeljić I, Rotim T, Šarić Sučić J. Symptomatic vascular compression of medulla oblongata by the tortuous and elongated vertebral arteries. *Gazz Med Ital- Arch Med Sci* 2017;179(7-8):426-9.
- Hlavati M. Dissertation Proposal Title: Evaluation of cerebral vasoreactivity by transcranial doppler sonography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Dies Doctorandorum. Book of abstracts* 2017:38-39. (sažetak, poster)
- Hlavati M, Buljan K. Bilateral internal carotid artery occlusion (case report). *Neurol Croat* 2015;64(Supl. 2):84-85. (sažetak, poster)
- Buljan K, Hlavati M, Czersky Hafner D, Šarić Sučić J, Butković Soldo S. Vascular mass and cardiovascular risk factors in healthy people. *Neurol Croat* 2015;64(Supl. 2):80-81. (sažetak, poster)
- Buljan K, Hlavati M, Čubra M, Sitaš U, Butković Soldo S. Subclavian fusiform aneurysm causing partial subclavian steal syndrome (case report). *Neurol Croat* 2015;64(Supl. 2):79-80. (sažetak, poster)
- Tomic S, Hlavati M, Petek M, Cubra M, Pucic T, Mirosevic Zubonja T, i sur. What Most Influence Quality of Sleep in Parkinson Disease Patients? *J Neurolog Disord* 2014;2;2:1000152.
- Tomic S, Hlavati M, Petek M, Cubra M, Pucic T, Porobic M, i sur. What influence most on the quality of sleep in Parkinson' disease patients? *J Parkinsons Dis.* 2013;3;110. (sažetak, poster)
- Hlavati M, Vondraček S. Malignant neuroleptic syndrome – rare or unrecognized syndrome? *Neurol Croat* 2013;62(Supl. 3):78. (sažetak, poster)
- Buljan K, Hlavati M. Epidemiology of stroke – hospitalized patients at Našice General Hospital 1997-2001. *Acta Clin Croat*, 2002;41(Supl. 3):56. (sažetak, poster)