

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Suzana Kresović

**Monitoriranje srednjih cerebralnih arterija
transkranijalnim dopplerom tijekom izvođenja
kognitivnih zadataka –razlike među spolovima**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Marine Boban u sklopu znanstvenog projekta „Praćenje cerebralne hemodinamike transkranijalnim dopplerom tijekom provođenja kognitivnih zadataka“ i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ACA: prednja cerebralna arterija (engl. Anterior Cerebral Artery)

BHT: test zadržavanja daha (engl. Breath Holding Test)

BHI: indeks zadržavanja daha (engl. Breath Holding Index)

BSK: brzina strujanja krvi

CBF: moždani krvni protok (engl. Cerebral Blood Flow)

D-ACA: desna prednja cerebralna arterija (engl. Anterior Cerebral Artery)

D-MCA: desna srednja cerebralna arterija (engl. Middle Cerebral Artery)

EHI: upitnik za ispitivanje dominantnosti ruke (engl. Edinburgh Handedness Inventory)

fMRI: funkcijska magnetna rezonancija (engl. Functional Magnetic Resonance Imaging)

fTCD: funkcijska transkranijaska doppler sonografija (engl. Functional Transcranial Doppler sonography)

HR: srčana frekvencija (engl. Heart Rate)

L-ACA: lijeva prednja cerebralna arterija (engl. Anterior Cerebral Artery)

L-MCA: lijeva srednja cerebralna arterija (engl. Medial Cerebral Artery)

MCA: srednja cerebralna arterija (engl. Middle Cerebral Artery)

PCA: stražnja cerebralna arterija (engl. Posterior Cerebral Artery)

PET: pozitronska emisijska tomografija (engl. Positron Emission Tomography)

rCBF: regionalni moždani krvni protok (engl. regional Cerebral Blood Flow)

SBSK: srednja brzina strujanja krvi

TCD: transkranijaska doppler ultrasonografija (engl. Transcranial Doppler Ultrasonography)

TMT: engl. Trail Making Test

VAS: vizualno analogna skala tjeskobe (engl. Visual Anxiety Scale)

VFT: test verbalne fluentnosti (engl. Verbal fluency test)

SADRŽAJ

1.UVOD	1
1.1.ftCD	1
1.2.Razlike među spolovima.....	2
2.HIPOTEZA	5
3.OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA	5
4.ISPITANICI I METODE	6
4.1.Ispitanici	6
4.2.Metode	6
4.3.Eksperimentalna paradigma.....	6
4.4.ftCD snimanje.....	7
4.5.Statistika	8
5.REZULTATI.....	9
5.1.Ispitanici	9
5.2.Srednja brzina strujanja krvi.....	10
6.RASPRAVA	17
7.ZAKLJUČCI.....	20
8.ZAHVALE	21
9.LITERATURA.....	22
10.ŽIVOTOPIS	27

SAŽETAK

Monitoriranje srednjih cerebralnih arterija transkranijским dopplerom tijekom izvođenja kognitivnih zadataka – razlike među spolovima

Suzana Kresović

Transkranijška Doppler ultrasonografija (TCD) je neinvazivna dijagnostička metoda kojom možemo pratiti promjene brzina strujanja krvi (BSK) u cerebralnim arterijama te na taj način procijeniti lokalnu metaboličku aktivnost moždanog tkiva. Dosadašnja istraživanja utvrdila su korelaciju mentalne aktivnosti prilikom rješavanja određenih kognitivnih zadataka s povećanjem protoka krvi kroz srednje cerebralne arterije (MCA). Naše istraživanje uspoređivalo je BSK u MCA između zdravih mladih muškaraca i žena tijekom izvođenja dva kognitivna zadataka (testa verbalne fluentnosti (VFT) te Stroop testa s nekongruentnim podražajem). U ispitivanje je uključeno 18 dobrovoljaca (7 muškaraca i 11 žena). BSK mjerene su istovremeno u obje MCA kroz transtemporalni koštani prozor. Nađeno je statistički značajno povećanje BSK kod muškaraca i žena prilikom izvođenja oba kognitivna zadatka. Prilikom izvođenja oba zadatka nije pronađena statistički značajna razlika u BSK u MCA između spolova, niti je pronađena statistički značajna razlika u BSK između lijeve i desne MCA u pojedinog spola.

Ključne riječi: transkranijški Doppler, srednja cerebralna arterija, brzina protoka krvi, kognitivni zadaci, razlike među spolovima

SUMMARY

Monitoring of middle cerebral arteries with transcranial Doppler during the performance of cognitive tasks - gender differences

Suzana Kresović

Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) is a noninvasive diagnostic method that enables monitoring of blood flow velocity (BFV) changes in the cerebral arteries and thereby to assess local metabolic activity of brain tissue. Previous studies have established a correlation between mental activity during cognitive tasks performance and increasing BFV through the middle cerebral arteries (MCA). The aim of our study was to compare BFVs in the MCA between healthy young men and women during the performance of two cognitive tasks (verbal fluency test (VFT) and the Stroop test with incongruent stimuli). The study included 18 volunteers (7 men and 11 women). BFVs were measured simultaneously in both MCA through transtemporal bone window. A statistically significant increase in BFV was found in men and women during the performance of both cognitive tasks. No statistically significant gender differences in BFVs were found during cognitive tasks performance. Additionally, no statistically significant difference in BFV between the left and right MCA was found in females or males.

Key words: Transcranial Doppler, Middle Cerebral Artery, Blood Flow Velocity, Cognitive tasks, Gender Differences

1. UVOD

1.1.fTCD

Transkranijski Doppler (TCD, engl. Transcranial Doppler Ultrasonography) neinvazivna je dijagnostička metoda za praćenje intrakranijske hemodinamike u realnom vremenu.

Sve do 1982. godine ultrazvučne tehnike nisu se primjenjivale u intrakranijskoj cirkulaciji zbog pretpostavke da su kosti glave potpuno nepropusne za ultrazvučne valove. Aaslid i sur. (1982) prevladali su taj problem uporabom pulsirajućeg Dopplera niskih frekvencija od 2 MHz stavljajući sondu na najtanji dio temporalne kosti odmah iznad zigomatičnog luka. Navedena frekvencija pokazala se dovoljno jaka za prodiranje kroz kosti glave i registriranje ultrazvučnih signala iz bazalnih arterija mozga, M1 i M2 segmenta srednje cerebralne arterije (MCA, engl. Middle Cerebral Artery), i proksimalnih segmenata prednje (ACA, engl. Anterior Cerebral Artery) i stražnje (PCA, engl. Posterior Cerebral Artery) cerebralne arterije. S obzirom da metoda omogućava detekciju samo Dopplerskog signala krvne struje, identifikacija krvnih žila temelji se na dubini na kojoj je žila insonirana, smjeru i srednjoj brzini strujanja krvi (SBSK) (Lohmann i sur. 2006; Strenja-Linić 2013).

Funkcionalni transkranijski Doppler (fTCD, engl. Functional Transcranial Doppler sonography) se, kao i funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI, engl. Functional Magnetic Resonance Imaging) i pozitronska emisijska tomografija (PET, engl. Positron Emission Tomography), bazira na uskoj povezanosti između promjena neuralne aktivnosti i regionalnog protoka krvi. Lokalna neuralna aktivnost tijekom izvršavanja nekog kognitivnog zadatka dovodi do povećane potrebe za glukozom i kisikom što se kompenzira povećanjem protoka krvi. Povećanje regionalnog moždanog protoka krvi (rCBF, engl. regional Cerebral Blood Flow) regulirano je promjenom cerebrovaskularnog otpora, koja se postiže dilatacijom arteriola različitim vazoaktivnim spojevima (Duschek i sur. 2003). Za razliku od fMRI koji kao intrinzični signal koristi lokalne promjene razine deoksigenirane i oksigenirane krvi (Logothetis 2002), fTCD se bazira na promjeni SBSK u opskrbljujućim bazalnim arterijama, što korespondira s promjenama u regionalnom protoku krvi. Dobra korelacija između SBSK i rCBF u bazalnoj cerebralnoj arteriji može se povući jedino uz pretpostavku konstantnih karakteristika protoka (npr. viskoznost krvi, laminarni protok i stabilan promjer krvne žile) (Deppe i sur. 2004).

U usporedbi s fMRI i PET, fTCD omogućava odličnu vremensku rezoluciju čime je moguće pratiti brze promjene protoka krvi potaknute neuralnom aktivnošću (Wintermark i sur. 2005). Dodatne prednosti ove tehnike su neinvazivnost, niska cijena i mobilnost uređaja što ga čini

idealnim za istraživanja na odraslim i pedijatrijskim pacijentima kao i zdravim osobama. Jedan od velikih nedostataka je ograničena prostorna rezolucija. fTCD-om se uspoređuju razlike u protoku između homolognih bazalnih arterija (bilateralni fTCD monitoring). To znači da je prostorna rezolucija ograničena na vaskularni teritorij insonirane arterije. Dodatno, 5% zdrave populacije ima neadekvatne temporalne ultrazvučne prozore zbog povećane debljine kostiju. To znači da kod takvih osoba ultrazvučni val ne može prodrijeti kroz lubanju (Lohmann i sur. 2006). Napredovanje u tehnici rezultiralo je velikim brojem fTCD studija o organizaciji senzornih, motornih i kognitivnih funkcija u mozgu. Većina studija fokusirala su se na protok kroz srednju cerebralnu arteriju. Posebno veliki broj istraživanja odnosi se na hemisferalnu dominantnost i jezične funkcije (Njemanze 1992, 1996, 2005, 2007; Stroobant, Vingerhoets 2000; Knecht i sur. 2000).

1.2.Razlike među spolovima

Dosadašnje spoznaje u neuroznanosti govore da između muškaraca i žena postoje mnoge anatomske i funkcionalne razlike. Poznato je na primjer da ne postoji razlika u ukupnoj veličini mozga, no zna se da žene imaju više sive tvari i općenito deblji korteks od muškaraca (Luders i sur. 2009). S druge strane, medijalna amigdala, koja igra važnu ulogu u formiranju sjećanja i njihovoj pohrani, je veća, razvijenija i ima više neuralnih sinapsi kod muškaraca (Cooke 2005). Gledajući razlike u hemisferama, istraživanje Ingalhalikar i sur. (2014) pokazalo je da je kod žena prisutna veća povezanost između lijeve i desne hemisfere, dok je kod muškaraca prisutna veća povezanost između prednjih i stražnjih regija unutar pojedine hemisfere. To bi sugeriralo da je mozak kod muškaraca strukturiran kako bi se povećala povezanost između percepcije i koordinacije, dok je ženski mozak dizajniran kako bi se povećala povezanost između analitičkog i intuitivnog načina procesuiranja. Spolne razlike dobivene su i u psihološkim istraživanjima pri čemu su muškarci bolji u učenju i izvedbi manualnih zadataka, dok žene imaju superiornije funkcije pamćenja i društveno – kognitivne vještine (Shaywitz i sur. 1995; Gur i sur. 2000; Gur i sur. 2012). U istraživanju Hugdal i sur. (2006) kod ispitanika je pri rješavanju zadatka mentalne rotacije trodimenzionalnih struktura uočena jača aktivacija gornjeg parijetalnog lobula, intenzivnije iznad desne hemisfere, i bilateralno u inferiornom frontalnom girusu. Kod žena je došlo do dodatne aktivacije u inferiornom frontalnom girusu (područja za produkciju govora), dok kod muškaraca nije, što bi značilo da žene pri rješavanju navedenog zadatka koriste verbalni, jezični pristup, a muškarci spacijalni, perceptivni pristup. fMRI istraživanje Frings i sur. (2006) pokazalo da je

u hipokampusu pri izvođenju zadataka prostorne memorije, kod muškaraca prisutna desnostrana, a kod žena dominantno lijevostrana aktivacija te su se žene pri prisjećanju više koristile verbalnom strategijom. Isti obrazac dominacije prisutan je i u ventromedijalnom prefrontalnom korteksu koji je usko povezan s limbičkim sustavom i zadužen za emocionalno procesuiranje (Koscik i sur. 2010). fMRI studije pokazuju da muškarci imaju manji hemisferalni volumen u frontalnim i temporalnim regijama te da prilikom lezije orbitalnog prefrontalnog korteksa slabije izvode zadatke rotacije objekta, dok kod žena takve lezije ne utječu na sposobnost izvođenja zadatka (Overman 2004).

Veliku ulogu u razvoju mozga imaju i spolni hormoni, što bi mogao biti razlog anatomskih i funkcionalnih razlika među spolovima. Estrogenski receptori pronađeni su u hipotalamusu, pituitarnoj žlijezdi, hipokampusu i frontalnom korteksu. Estradiol utječe na kognitivne funkcije poboljšavanjem memorije i učenja, ali ovisno o dozi. Tako, velike doze estradiola mogu imati negativne efekte i oslabiti izvođenje naučenih zadataka te ometati izvođenje zadataka memorije (Korol 2004). Testosteron ima veliku ulogu tijekom razvoja. Veća medijalna amigdala kod muškaraca uzrokovana je upravo većom količinom androgenih hormona (Ackerman i sur. 2012). Više testosterona uzrokuje poboljšanje izvođenja zadataka prisjećanja. Žene koje su perinatalno bile izložene većim količinama testosterona pokazuju muške bihevioralne obrasce.

Dosada je provedeno nekoliko istraživanja koja su upotrebljavala TCD s ciljem otkrivanja razlika u cerebralnoj hemodinamici između muškaraca i žena. Koristeći Fourierovu analizu BSK kroz moždane krvne žile Njemanze (2007) je otkrio da kod muškaraca dominira desnostrana lateralizacija pri izvođenju zadataka percepcije lica i objekata, dok je kod žena bila prisutna lijevostrana lateralizacija pri izvođenju zadataka percepcije lica, a desnostrana lateralizacija ili lateralizacije nije ni bilo kod zadataka percepcije objekata. Misteli (2011) je koristeći fTCD istražila razlike u cerebralnoj hemodinamici između žena i muškaraca snimajući MCA tijekom izvođenja TMT (engl. Trail Making Test). Istraživanje je pokazalo da žene imaju specifičnu frekvenciju (0,375 Hz) promjene cerebralne hemodinamike tijekom izvođenja TMT, koja nije bila prisutna tijekom vidnomotorne aktivnosti. Lateralizacija se kod žena mijenjala od blago desne ili bilateralne do blago lijeve, dok je kod muškaraca lateralizacija bila konstantno lijeva. S druge strane, Vingerhoets i Stroobant (1999) su utvrdili da postoji značajno ubrzanje protoka krvi kroz MCA pri izvođenju verbalnih i vizualno-prostornih zadataka, ali da spol nema značajnu ulogu na promjenu te brzine.

Ovaj rad analizira BSK kroz MCA kod mladih zdravih žena i muškaraca tijekom izvođenja dva kognitivna testa (test verbalne fluentnosti (VFT) i Stroop testa s nekongruentnim

podražajem). MCA je najveći ogranak unutrašnje karotidne arterije i opskrbljuje 2/3 lateralne površine konveksiteta mozga; Brocino i Wernickeovo polje, bazalne ganglije i unutarnju kapsulu.

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja je da tijekom izvođenja određenih kognitivnih zadataka (VFT, Stroop test s nekongruentnim podražajem) ne dolazi do statistički značajne razlike u SBSK u srednjim cerebralnim arterijama između muškaraca i žena.

3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj ovoga rada je istražiti utjecaj izvođenja određenih kognitivnih zadataka (Stroop test s nekongruentnim podražajem, VFT) na razliku u protoku krvi u lijevoj i desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji (MCA) kod muškaraca i žena. Specifični ciljevi su izračunati porast BSK kroz srednju cerebralnu arteriju prilikom rješavanja kognitivnih zadataka, odrediti lateralizaciju krvotoka za pojedini kognitivni zadatak te usporediti vrijednosti i otkriti postoje li statistički značajne razlike među spolovima.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za Neurologiju, KBC-a Zagreb te je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U istraživanju je sudjelovalo 18 (7 muških i 11 ženskih) ispitanika u dobi između 22 i 28 godina. Ispitanici su dobrovoljno pristali na uvjete istraživanja i to potvrdili potpisom na informiranom pristanku. Istraživanje je provedeno u skladu s 'Osnovama dobre kliničke prakse' i Helsinškom deklaracijom'. Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su: dob od 20 do 30 godina, normalna ili korigirana vidna oština i apstinencija od konzumacije kofeina i nikotina 12 sati prije snimanja. Kriteriji neuključenja bili su: kardiološke, neurološke i psihijatrijske bolesti u anamnezi.

4.2. Metode

Prije početka snimanja su od svakog ispitanika prikupljene opće informacije: dob, medicinska povijest i broj godina edukacije. Svim ispitanicima izmjerena je i zabilježena srčana frekvencija (HR, engl. Heart Rate) i krvni tlak, te su ispunili vizualno-analognu skalu tjeskobe (VAS). Ispitanici su također ispunili upitnik za određivanje dominantnosti ruke (EHI, Edinburgh Handedness Inventory, <http://www.brainmapping.org/shared/Edinburgh.php>). Postupak snimanja i upute za izvršenje kognitivnih zadataka (VFT, Stroop test s nekongruentnim podražajem) detaljno su objašnjeni svim ispitanicima na dan snimanja. Upotrebom TCD-a praćene su BSK kroz obje MCA te srčana frekvencija. Ispitanici su za vrijeme snimanja bili u sjedećem položaju u tihoj i zamračenoj prostoriji. Na zaslonu osobnog računala pratili su paradigmu s uputama za svaki kognitivni zadatak. Na kraju snimanja ispitanicima je ponovno izmjeren krvni tlak i srčana frekvencija te su ispunili vizualno-analognu skalu tjeskobe (VAS).

4.3. Eksperimentalna paradigma

Paradigma je trajala otprilike 25 minuta. Uključivala je test zadržavanja daha i 2 kognitivna zadatka i njihove podzadatke. Između svakog zadatka slijedile su faze mirovanja u trajanju od dvije minute, a između svakog podzadatka u trajanju od jedne minute. Bazalne vrijednosti BSK kroz moždane krvne žile uspoređivane su s BSK tijekom faza aktivacije da bi se odredile relativne promjene BSK kroz moždane krvne žile. Postavke paradigme su preliminarno

testirane te je dokazano da su periodi mirovanja između zadataka i podzadataka dovoljno dugi da se BSK i srčana frekvencija vrte na bazalne vrijednosti.

Kontrolni interval: tijekom ovog perioda u trajanju od 180 sekundi ispitanici su mirno sjedili gledajući prezentaciju konvencionalnog „screen savera“ (Starfield, Microsoft Corp., USA). Identičan „screen saver“ korišten je i za sve ostale faze mirovanja (između zadataka i podzadataka).

Test zadržavanja daha (BHT, engl. Breath Holding Test): BHT vrijedan je pokazatelj vazomotorne reaktivnosti. Ispitanicima je bilo zadano da zadrže dah do maksimalno 30 sekundi te nakon toga nastave normalno disati. Indeks zadržavanja daha (BHI, engl. Breath Holding Index) je izračunat pomoću slijedeće jednadžbe: $BHI = (BSK_{kraj} - BSK_{ref}) / t$ pri čemu BSK_{kraj} označava BSK na kraju zadržavanja daha, BSK_{ref} označava BSK tijekom -15 do -3 sekunde prije početka BHT-a, tijekom faze mirovanja (Knecht i sur. 1998, 2000) dok je t vrijeme zadržavanja daha. Poslije ovog zadatka slijedila je faza mirovanja u trajanju od 120 sekundi.

Test fonemičke verbalne fluentnosti (VFT): tijekom prvog kognitivnog zadatka ispitanicima je zadano da tijekom 25 sekundi šapću što više riječi koje počinju na zadano slovo s tim da riječi ne smiju biti vlastite imenice (osobna imena, imena gradova, država itd.). Pet sekundi nakon toga morali su na glas reći ukupan broj riječi koje su izrekli. Ovaj zadatak sadržavao je 4 podzadatka, koja su se razlikovala po zadanom slovu. Svaki podzadatak praćen je fazom mirovanja u trajanju od 1 minute.

Stroop test s nekongruentnim podražajem: tijekom drugog kognitivnog zadatka ispitanicima je bila prikazana lista riječi obojanih različitom bojom od one koja ja napisana. Ispitanici su trebali u zadanom roku od 25 sekundi šapćući imenovati boje kojima su riječi napisane, a zanemariti pisani sadržaj (nazive boja), pritom pazeći na brzinu i točnost. Zadatak se sastojao od 4 podzadatka između kojih su bile faze mirovanja u trajanju od 1 minute.

4.4.fTCD snimanje

Snimanje je urađeno pulsним TCD uređajem (Doppler-BoxX, DWL) frekvencije 2 MHz. Sonde su postavljane transtemporalno obostrano te su bile učvršćene na obruč za glavu. Kod svih ispitanika snimao se M1 segment MCA na dubini između 62 i 68 mm (Aaslid i sur. 1982; Ringelstein i sur. 1990). Vremenska rezolucija uređaja je 0.01 sekunde. Srednje BSK za pojedini vremenski interval određivane su pomoću jednadžbe $SBSK = (V_{sis} + 2V_{dis}) / 3$; $V_{sis} =$

maksimalna sistolička brzina, V_{dis} = maksimalna dijastolička brzina. Dobivene vrijednosti SBSK su usrednjavane za svaki zadatak i svakog ispitanika u vremenskim intervalima od 5 sekundi, uključujući i 0.5 sekundi preklapanja između intervala. Konačno su dobivene usrednjene SBSK za svaki kognitivni zadatak za cijelu grupu ispitanika za pojedine intervale od 5 sekundi. Relativnu SBSK ($SBSK_{rel}$) smo računali po sljedećoj jednadžbi: $SBSK_{rel} = (SBSK_{akt} / SBSK_{ref}) \times 100$; $SBSK_{akt}$ = trenutna brzina u promatranom intervalu, $SBSK_{ref}$ = usrednjeni protok referentnog perioda od -15 do -3 sekunde prestimulusnog intervala mirovanja (Knecht i sur. 1998, 2000).

4.5. Statistika

Usrednjene vrijednosti SBSK za obje MCA su analizirane i prikazane kao krivulje za svaki kognitivni zadatak i BHT prikazujući relativne promjene SBSK-a tijekom različitih vremenskih intervala od 5 sekundi. Opći parametri ispitanika (dob, trajanje edukacije, EHI indeks, krvni tlak i VAS prije i poslije snimanja) prikazani su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. Usporedba grupa muškaraca i žena napravljena je upotrebom χ^2 -testa. Kolmogorov-Smirnov test i Lilliefors test korišteni su za procjenu normalnosti distribucije demografskih i kliničkih parametara. Značajnost promjene SBSK tijekom izvršavanja zadataka procijenjena je t-testom za ovisne uzorke. Korelacija između pojedinih kliničkih parametara (SBSK u obje MCA i srčane frekvencije) je testirana Spearmanovim testom uz određivanje korelacijskog koeficijenta (r). P-vrijednosti manje od 0.05 su se smatrale statistički značajnima. Analiza je bila provedena pomoću SPSS 11.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5. REZULTATI

5.1. Ispitanici

U studiju je uključeno 18 ispitanika (7 muškaraca i 11 žena) između 22 i 28 godina. Nije pronađena statistički značajna razlika u demografskim podacima između dvije grupe kao niti u VAS te sistoličkom i dijastoličkom tlaku prije i nakon ispitivanja u pojedinoj grupi. Demografski i klinički podaci pojedine grupe prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Podaci o ispitanicima

	M	Ž
Broj	7	11
Dob (godine)	25,57 ± 1,40	24,18 ± 0,87
Edukacija (godine)	19,14 ± 1,07	18,0 ± 1,10
EHI indeks lateralizacije	51,43 ± 56,10	56,36 ± 61,73
EHI indeks lateralizacije (prošireni)	38,0 ± 50,86	59,33 ± 60,43
Sistolički krvni tlak prije ispitivanja (mmHg)	118,93 ± 9,13	113,78 ± 1,33
Dijastolički krvni tlak prije ispitivanja (mmHg)	85,71 ± 4,32	81,24 ± 5,73
VAS prije ispitivanja	3,16 ± 3,21	2,14 ± 2,43
Sistolički krvni tlak nakon ispitivanja (mmHg)	113,14 ± 10,11	111,91 ± 7,23
Dijastolički krvni tlak nakon ispitivanja (mmHg)	81,13 ± 7,14	76,33 ± 6,21
VAS nakon snimanja	1,36 ± 1,13	1,6 ± 1,6

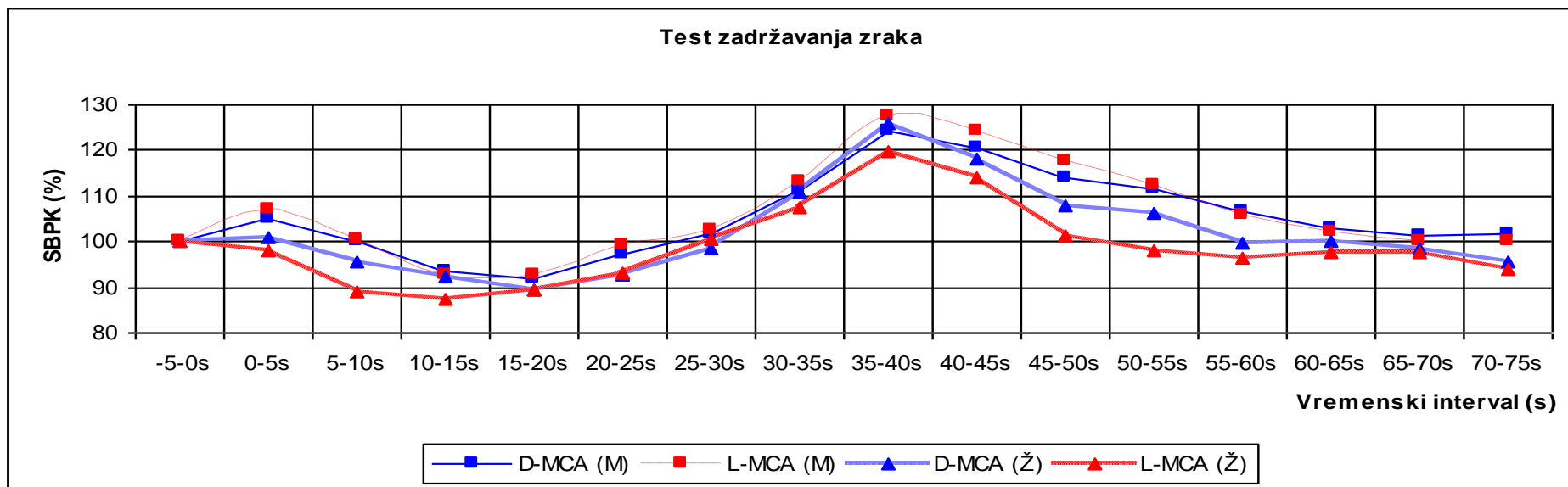
Rezultati su prezentirani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

EHI = Edinburgh Handedness Inventory; VAS = vizualna analogna skala tjeskobe

5.2.Srednja brzina strujanja krvi

Tijekom dvominutnog perioda mirovanja nije nađena statistički značajna razlika u SBSK između D-MCA i L-MCA kao niti razlike među spolovima.

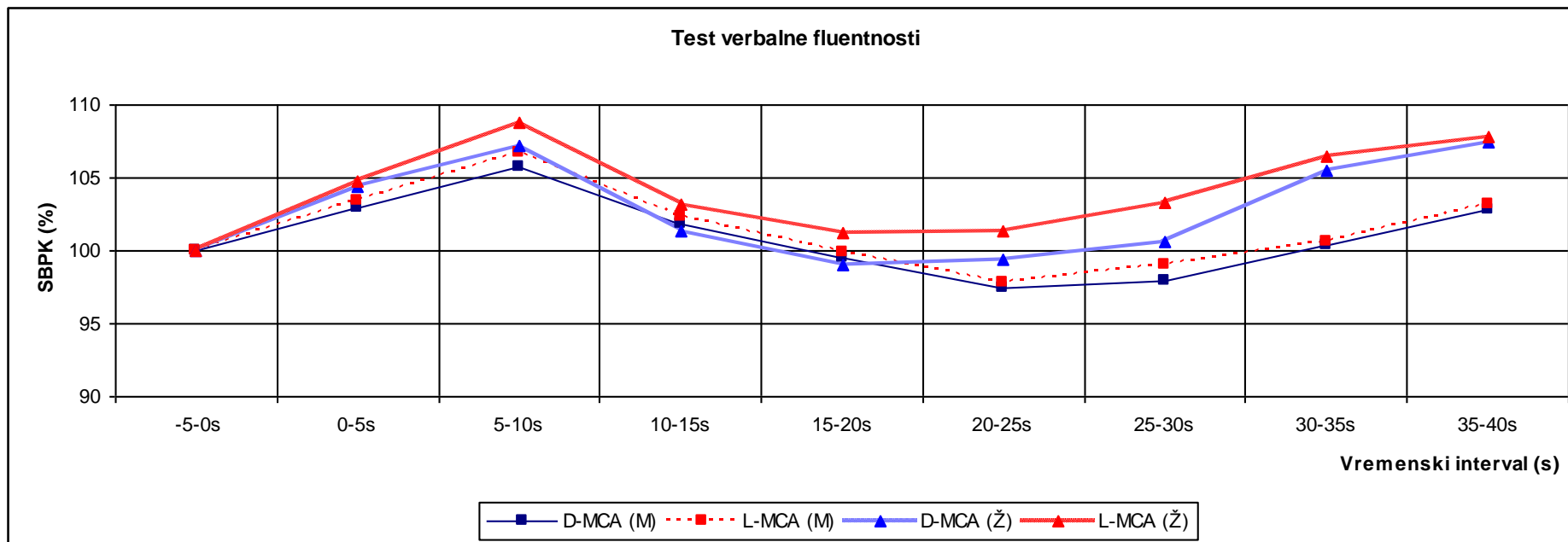
BHT: Tijekom provođenja BHT dolazi do brzog (unutar 5 sekundi od početka testa), ali nesignifikantnog porasta SBSK u obje MCA samo kod muškaraca. Nakon ovog perioda dolazi kod oba spola do pada SBSK-a i postizanja minimalnih vrijednosti SBSK u sve četiri MCA: SBSK u L-MCA kod žena dostiže minimalne vrijednosti u vremenskom intervalu od 10. do 15. sekunde, dok SBSK u D-MCA kod muškaraca kao i u L-MCA kod muškaraca i kod žena dostiže minimalne vrijednosti u intervalu od 15. do 20. sekunde. Zatim dolazi do postupnog porasta SBSK s dostizanjem maksimalnih vrijednosti u intervalu 35-40 sekundi od početka zadatka (najmanji, no statistički značajan porast za obje krvne žile kod muškaraca i žena nađen je za L-MCA kod žena uz porast od $20.26 \pm 9.92\%$ uspoređujući s periodom mirovanja). SBSK se u obje arterije i kod oba spola minimalno i statistički nesignifikantno razlikuju tijekom ovog zadatka. Slikovni prikaz promjena SBSK u D-MCA i L-MCA kod muškaraca i žena tijekom testa zadržavanja daha prikazan je na slici 1 i odgovara već objavljenim rezultatima naše istraživačke grupe za BHT, osobito vezano uz vremenski interval postizanja maksimalnih vrijednosti SBSK te izgleda krivulje (Boban i sur. 2014; Boban, Crnac 2014).



Slika 1. Slikovni prikaz promjena SBSK u D-MCA i L-MCA kod muškaraca i žena tijekom provođenja testa zadržavanja daha. Vrijeme trajanja zadatka je 30 sekundi.

D-MCA = desna srednja cerebralna arterija, L-MCA = lijeva srednja cerebralna arterija, M = muškarci, Ž = žene

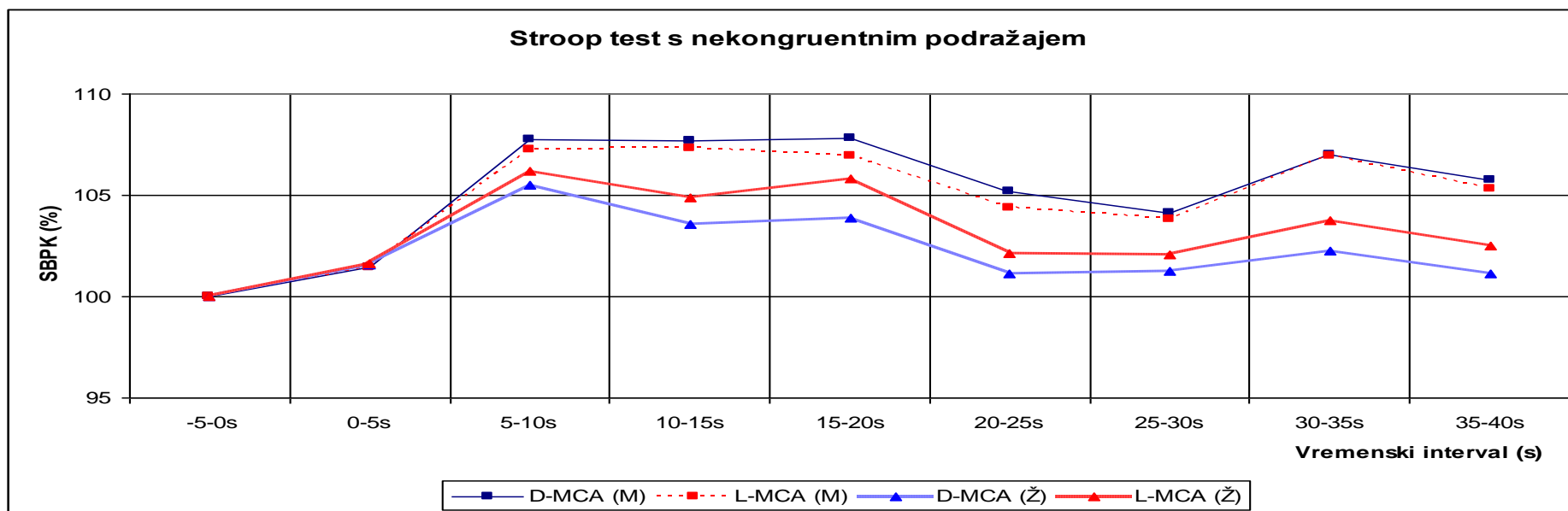
VFT: Tijekom VFT-a dolazi do porasta SBSK u obje arterije i kod žena i kod muškaraca u periodu između 5. i 10. sekunde od početka zadatka, kad su postignute i maksimalne SBSK. U obje žile kod muškaraca i žena dolazi do simultanog pada SBSK uz postizanje minimalnih vrijednosti u periodu od 20. do 25. sekunde od početka zadatka (najmanji pad zabilježen je u L-MCA kod žena za koju su vrijednosti SBSK više u usporedbi s SBSK u periodu mirovanja, a najveći pad zabilježen u D-MCA kod muškaraca i iznosio je 4.32 ± 3.21 % u usporedbi s periodom mirovanja). Nakon toga dolazi do ponovnog porasta SBSK te se maksimalne vrijednosti postižu u vremenskom periodu od 35. do 40. sekunde. Do najvećeg razdvajanja u SBSK između L-MCA i D-MCA dolazi u žena u vremenskom periodu od 20. do 25. sekunde od početka zadatka; SBSK je u tom periodu u L-MCA statistički nesigifikantno viša nego u D-MCA (2.11 ± 4.31 , $p=0.82$). Nasuprot tome, SBSK u D-MCA i L-MCA se kod muškaraca minimalno razlikuju. U usporedbi SBSK između muškaraca i žena nađene su statistički nesigifikantno više SBSK u L-MCA kod žena nego kod muškaraca (maksimalna razlika je u vremenskom intervalu od 20. do 25. sekunde (ako se gleda samo aktivacijsko vrijeme, 3.17 ± 6.49 , $p=0.33$), dok za D-MCA nema razlika među spolovima. Slikovni prikaz promjena SBSK u D-MCA i L-MCA kod muškaraca i žena tijekom provođenja testa verbalne fluentnosti prikazan je na slici 2. Krivulje za MCA kod testa verbalne fluentnosti su usporedive s već objavljenim rezultatima naše istraživačke grupe, osobito vezano uz vremenski interval postizanja minimalnih vrijednosti SBSK i dvofazičnog izgleda krivulje (Boban i sur. 2014; Boban, Crnac 2014).



Slika 2. Slikovni prikaz promjena SBSK u D-MCA i L-MCA kod muškaraca i žena tijekom provođenja testa verbalne fluentnosti. Vrijeme trajanja kognitivnog zadatka je 25 sekundi.

D-MCA = desna srednja cerebralna arterija, L-MCA = lijeva srednja cerebralna arterija, M = muškarci, Ž = žene

Stroop test s nekongruentnim podražajem: Tijekom provođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem dolazi do porasta SBSK u obje MCA i kod muškaraca i kod žena te se u vremenskom intervalu od 5.-10. sekunde od početka zadatka postižu maksimalne vrijednosti SBSK za obje MCA kod žena i L-MCA kod muškaraca, dok se kod D-MCA kod muškaraca maksimalna brzina postiže u razdoblju od 15. do 20. sekunde od početka zadatka. Nakon postizanja maksimalnih brzina SBSK u obje MCA kod muškaraca i žena dolazi do postupnog pada SBSK-a i postizanje minimalnih vrijednosti u vremenskom intervalu od 20. do 30. sekunde od početka zadatka. Ukoliko se uspoređuju SBSK između desne i lijeve MCA kod istog spola vidljiva je dominacije L-MCA nad D-MCA kod žena (najveće razdvajanje je bilo između 10. i 25. sekunde od početka rješavanja zadatka, a maksimalno statistički neznačajno razdvajanje u intervalu između 15. i 20. sekunde od početka rješavanja zadatka, 2.79 ± 4.13 , $p=0.39$), dok su kod muškaraca razlike SBSK desno i lijevo minimalne. Također su nađene statistički nesignifikantno više SBSK u obje MCA kod muškaraca nego kod žena ($p>0.05$). Slikovni prikaz promjena SBSK u D-MCA i L-MCA kod muškaraca i žena tijekom provođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem prikazan je na slici 3. Krivulje za MCA kod Stroop testa s nekongruentnim podražajem su usporedive s već objavljenim rezultatima naše istraživačke grupe, osobito vezano uz izgled krivulje (Boban i sur. 2014; Boban, Crnac 2014)



Slika 3. Slikovni prikaz promjena SBSK u D-MCA i L-MCA kod muškaraca i žena tijekom provođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem. Vrijeme trajanja kognitivnog zadatka je 25 sekundi.

D-MCA = desna srednja cerebralna arterija, L-MCA = lijeva srednja cerebralna arterija, M = muškarci, Ž = žene

Nije nađena statistički značajna korelacija između srčane frekvencije i SBSK-a niti za jedan kognitivni zadatak ako promatramo period samog izvršenja zadataka (tj. kad isključimo interval mirovanja).

6. RASPRAVA

Ovo istraživanje napravljeno je s ciljem da se otkrije postoji li statistički značajan porast BSK kroz MCA tijekom izvođenja kognitivnih zadataka, prouči hemisferalna dominacija krvotoka te usporede vrijednosti i razlike među spolovima. Ovo je prva studija u kojoj su se istraživale razlike SBSK u MCA između spolova prilikom izvođenja VFT i Stroop testa s nekongruentnim podražajem. Za snimanje BSK kroz žile korišten je fTCD koji se pokazao kao dovoljno osjetljiva metoda za mjerenje moždane aktivacije. Testovi korišteni u istraživanju (VFT i Stroop test s nekongruentnim podražajem) odabrani na temelju dosadašnjih spoznaja koja su pokazala da tijekom njihovih izvođenja dolazi do aktivacije medijalnih i orbitalnih dijelova frontalnog režnja (Ravenkilde i sur. 2002; Wagner 2014).

Prilikom izvođenja VFT dolazi do aktivacije lijevog inferiornog frontalnog korteksa, lijevog srednjeg frontalnog girusa te prednjeg cingularnog korteksa (Tamekuchi i sur. 2011; Gaillard i sur. 2000). U TCD studijama vezanim uz MCA nađeno je obostrano statistički značajno povećanje BSK u obje MCA uz značajnu lijevostranu lateralizaciju (Szirmai i sur. 2005; Vingerhoets, Stroobant 1999). Postoje oprečni rezultati vezani uz razlike u aktivaciji pojedinih dijelova mozga tijekom izvođenja verbalnih zadataka između muškaraca i žena. S jedne strane, pojedine dosadašnje fMRI studije ukazuju na to tijekom izvođenja verbalnih zadataka kod muškaraca dolazi do značajno veće aktivacije lijevog temporalnog girusa, cerebeluma, prednjeg i stražnjeg cingularnog korteksa te desnog gornjeg frontalnog girusa nego u žena (Shaywitz i sur. 1995; Gauthier i sur. 2009). Druga pak istraživanja (Weiss i sur. 2003; Allendorfer i sur. 2012) pokazuju da ne postoji razlika u aktivaciji pojedinih regija mozga tijekom izvođenja zadataka verbalne fluentnosti između muškaraca i žena, te da su prethodni rezultati lažno pozitivni jer u obzir nije uzeta uspješnost izvođenja zadatka, budući da lateralizacije nema ako svi uključeni ispitanici jednako uspješno izvode zadatak.

U dosadašnjim istraživanjima korištenjem PET i fMRI utvrđeno je da kod izvođenja Stroop testa dolazi do aktivacije prednjeg cingularnog korteksa, lijevog prefrontalnog korteksa, lijevog postcentralnog korteksa, lijevog putamena, desnog gornjeg temporalnog girusa te bilateralne aktivacije peristrijatalnog korteksa (Peterson i sur. 1999; Leung i sur. 2000; Harrison i sur. 2005). Studija Boban i sur. (2014) u kojoj su bili uključeni samo dešnjaci, koristeći TCD pokazala je da tijekom izvođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem dolazi do lijevostrane lateralizacije.

U VFT i Stroop testu s nekongruentnim podražajem došlo je do statistički značajnog porasta SBSK u obje MCA. Slični rezultati su dobiveni u studiji Szirmai i sur. (2005). Brz i statistički

značajan porast SBSK u obje MCA tijekom izvođenja BHT, kao i dvofazičan izgled krivulje BSK već je opisan u prethodnim studijama (Settakis i sur. 2002) i istovjetan rezultatima dobivenim u istraživanju naše istraživačke skupine, a također je nađen i u ACA i MCA kod dešnjaka (Boban i sur. 2014; Boban, Crnac 2014).

Test zadržavanja daha (BHT), kao parametar cerebralne vazoreaktivnosti, doveo je kod svih ispitanika do paralelnog i jednolikog pada SBSK u sve četiri arterije počevši od 5. sekunde testa. U prvih 5 sekundi testa, došlo je do naglog povećanja SBSK bilateralno, zatim se brzina strujanja smanjila, da bi se opet povećala do maksimalne vrijednosti u 40. sekundi od početka testa. To je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (Boban i sur. 2014). Signifikantno značajan porast u odnosu na ostale tri arterije primijećen je u L-MCA kod žena. Suprotno ovim rezultatima, istraživanja u kojima je praćena cerebralna hemodinamika tijekom BHT kod osoba različitih dobi i spola, nisu pokazala značajnu razliku između spolova (Jiménez-Caballero i sur. 2006; Matteis i sur. 1998).

U testu verbalne fluentnosti nakon početnog porasta kada su postignute i maksimalne SBSK, dolazi do simultanog pada u sve četiri krvne žile, pri čemu je najmanji pad bio u L-MCA kod žena, a najveći u D-MCA kod muškaraca. Pri kraju zadatka dolazi do ponovnog porasta SBSK. U jednom periodu zadatka, pronađen je kod žena viši SBSK u L-MCA, u odnosu na D-MCA, ali i u odnosu na obje MCA kod muškaraca. Dosadašnja istraživanja koja su pratila protok kroz MCA tijekom izvođenja verbalnih zadataka, pokazala su da postoji izražena ljevostrana dominacija (Hartje i sur. 1994). Budući da su u našu skupinu bili uključeni i ljevaci i dešnjaci, a lateralizacija krvotoka pri izvođenju kognitivnih zadataka je povezana s dominantnom hemisferom, to bi mogao biti jedan od razloga zašto u našim rezultatima nema razlike SBSK između desne i lijeve MCA (Amrein i sur. 2004; Szirmai i sur. 2005). Istraživanje Bracco i sur. (2011) je također pokazalo da kod žena postoji ljevostrana lateralizacija, koja je bila povezana sa slabijim rezultatima izvođenja zadataka. Same razlike u cerebralnoj hemodinamici tijekom mirovanja pokazuju da je u žena i tada veći protok krvi kroz L-MCA nego u muškaraca, što se povezuje s činjenicom da žene imaju veće Broccino područje zaduženo za jezične funkcije (Marinoni i sur. 1998).

Tijekom provođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem došlo je do porasta SBSK u obje MCA i kod muškaraca i kod žena. Nakon postizanja maksimalnih brzina SBSK u obje MCA kod muškaraca i žena dolazi do postupnog pada SBSK-a i postizanje minimalnih vrijednosti. Ukoliko se uspoređuju SBSK između desne i lijeve MCA kod istog spola vidljiva je dominacije L-MCA nad D-MCA kod žena, dok su kod muškaraca razlike SBSK desno i

lijevo minimalne. Dominacije lijeve u odnosu na desnu MCA koje je ovdje prisutno kod žena u skladu je s dosadašnjim istraživanjem (Boban, Črnac 2014).

Nepovezanost između srčane frekvencije i BSK tijekom provođenja različitih kognitivnih zadataka odgovara rezultatima dosadašnjih studija (Boban i sur. 2014). Grupe muškaraca i žena koje su sudjelovale u istraživanju nisu se statistički razlikovale u demografskim podacima što je jedna od prednosti istraživanja. Nije pronađena statistički značajna razlika niti u VAS te sistoličkom i dijastoličkom tlaku prije i nakon ispitivanja u pojedinoj grupi što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (Boban i sur. 2014; Boban, Crnac 2014).

7. ZAKLJUČCI

1. Tijekom izvođenja pojedinih kognitivnih testova (testa verbalne fluentnosti i Stroop testa s nekongruentnim podražajem) dolazi do statistički značajnog povećanja SBSK-a u obje MCA i kod muškaraca i kod žena.
2. Tijekom izvođenja testa verbalne fluentnosti nije nađena statistički značajna lateralizacija niti kod muškaraca niti kod žena.
3. Tijekom izvođenja testa verbalne fluentnosti nije nađena statistički značajna razlika SBSK između žena i muškaraca.
4. Tijekom izvođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem nije nađena statistički značajna lateralizacija niti kod muškaraca niti kod žena.
5. Tijekom izvođenja Stroop testa s nekongruentnim podražajem nije nađena statistički značajna razlika SBSK između žena i muškaraca.
6. Tijekom perioda izvođenja pojedinih kognitivnih testova nije nađena statistički značajna korelacija između srčane frekvencije i SBSK u D-MCA i L-MCA.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici dr. sc. Marini Boban na savjetima, stručnoj pomoći i potpori tijekom pisanja diplomskog rada.

Hvala doc. dr. sc. Branku Malojčiću što mi je omogućio rad na ovom projektu te Anamariji Junaković na vremenu, razumijevanju i tehničkoj pomoći.

Zahvaljujem svojoj obitelji na potpori te svim prijateljima koji su pomogli u nastanku ovog rada.

9. LITERATURA

- Aaslid R, Markwalder TM, Normes H (1982) Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57:769-774.
- Ackermann S, Spalek K, Rasch B, Gschwind L, Coynel D, Fastenrath M, Papassotiropoulos A, de Quervain DJ (2012) Testosterone levels in healthy men are related to amygdala reactivity and memory performance. *Psychoneuroendocrinology* 37:1417-1424.
- Allendorfer JB, Lindsell CJ, Siegel M, Banks CL, Vannest J, Holland SK, Szaflarski JP (2012) Females and males are highly similar in language performance and cortical activation patterns during verb generation. *Cortex* 48:1218-1233.
- Amrein I, Pálvölgyi L, Debreczeni R, Kamondi A, Szirmai I (2004) Effect of mental arithmetic and verbal fluency on blood flow velocity in the middle cerebral arteries. *Ideggyogy Sz* 57:23-29.
- Boban M, Crnac P, Junaković A, Garami Z, Malojčić B (2014) Blood flow velocity changes in anterior cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Brain Cogn* 84:26-33.
- Boban M, Crnac P, Junaković A, Malojčić B (2014) Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Apr 16. doi: 10.1111/pcn.12191. [Epub ahead of print]
- Bracco L, Bessi V, Alari F, Sforza A, Barilaro A, Marinoni M (2011) Cerebral hemodynamic lateralization during memory tasks as assessed by functional transcranial Doppler (fTCD) sonography: effects of gender and healthy aging. *Cortex* 47:750-758.
- Cooke BM, Woolley CS (2005) Sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala. *J Neurosci* 25:10759-10767.
- Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S (2004) The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 21:1124-46.
- Duschek S, Schandry R (2003) Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology* 40:436-54.

- Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Spreer J, Halsband U, Schulze-Bonhage A (2006) Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *Neuroreport* 17:417-421.
- Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH (2000) Functional anatomy of cognitive development. *Neurology* 54:180-185.
- Gauthier CT, Duyme M, Zanca M, Capron C (2009) Sex and performance level effects on brain activation during a verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study. *Cortex* 45:164-176.
- Gur RC, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson CL, Maldjian JA, Turetsky BI, Detre JA, Gee J, Gur RE. et al. (2000) An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang* 74(2):157-170.
- Gur RC, Richard J, Calkins ME, Chiavacci R, Hansen JA, Bilker WB, Loughead J, Connolly JJ, Qiu H, Mentch FD, Abou-Sleiman PM, Hakonarson H, Gur RE (2012) Age group and sex differences in performance on a computerized neurocognitive battery in children age 8-21. *Neuropsychology* 26:251-65.
- Harrison BJ, Shaw M, Yücel M, Purcell R, Brewer WJ, Strother SC, Egan GF, Olver JS, Nathan PJ, Pantelis C (2005) Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage* 24:181-191.
- Hartje W, Ringelstein EB, Kisting B, Fabianek D, Willmes K (1994) Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia* 32:1443-1452.
- Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC, Verma R (2014) Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:823-828.
- Jiménez-Caballero PE, Segura T (2006) Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the Breath-Holding Test. *Rev Neurol* 43:598-602.

- Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Dräger B, Huber T, Henningsen H (1998) Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralisation. *Stroke* 29:1155–1159.
- Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E, Henningsen H (2000) Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 123:74–81.
- Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H (2000) Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123:2512–2518.
- Korol DL (2004) Role of estrogen in balancing contributions from multiple memory systems. *Neurobiol Learn Mem* 82:309-323.
- Koscik T, Bechara A, Tranel D (2010) Sex-related functional asymmetry in the limbic brain. *Neuropsychopharmacology* 35:340-341.
- Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC, Peterson BS, Gore JC (2000) An Event-related Functional MRI Study of the Stroop Color Word Interference Task. *Cereb Cortex* 10:552-560.
- Logothetis NK (2002) The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357:1003-37.
- Lohmann H, Ringelstein EB, Knecht S (2006) Functional transcranial Doppler sonography. *Front Neurol Neurosci* 21:251-260.
- Luders E, Gaser C, Narr KL, Toga AW (2009) Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *J Neurosci* 29:14265-14270.
- Marinoni M, Ginanneschi A, Inzitari D, Mugnai S, Amaducci L (1998) Sex-related differences in human cerebral hemodynamics. *Acta Neurol Scand* 97:324-327.
- Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M (1998) Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke* 29:963-967.

- Misteli M, Duschek S, Richter A, Grimm S, Rezk M, Kraehenmann R, Boeker H, Seifritz E, Schuepbach D (2011) Gender characteristics of cerebral hemodynamics during complex cognitive functioning. *Brain Cogn* 76:123-130.
- Njemanze PC, Gomez CR, Horenstein S (1992) Cerebral lateralization and color perception: A transcranial Doppler study. *Cortex* 28: 69–75.
- Njemanze PC (1996) Cerebral lateralization in random letter task in the visual modality: A transcranial Doppler study. *Brain Lang* 53: 315–25.
- Njemanze PC (2005) Cerebral lateralization and general intelligence: Gender differences in a transcranial Doppler study. *Brain Lang* 92: 234–9.
- Njemanze PC (2007) Cerebral lateralisation for facial processing: Gender-related cognitive styles determined using Fourier analysis of mean cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries. *Laterality* 12:31-49.
- Overman WH (2004) Sex differences in early childhood, adolescence, and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain Cogn* 55:134-147.
- Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC (1999) An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol Psychiatry* 45:1237-1258.
- Ravnkilde B, Videbech P, Rosenberg R, Gjedde A, Gade A (2002) Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 24:534–547.
- Settakís G, Lengyel A, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B (2002) Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging* 12:252-258.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L, et al. (1995) Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373:607-609.
- Strenja-Linić I (2013) Primjena transkranijskog dopplera u cerebrovaskularnim bolestima. *Medicina fluminensis* 49: 175-183.

- Stroobant N, Vingerhoets G (2000) Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: A review. *Neuropsychol Rev* 10: 213–31.
- Szirmai I, Amrein I, Pálvölgyi L, Debreczeni R, Kamondi A (2005) Correlation between blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG during cognitive effort. *Brain Res Cogn Brain Res* 24:33-40.
- Tamekuchi Y, Hashimoto K, Honda M, Miyamura K, Abo M (2011) Activation of Prefrontal Cortex During Verbal Fluency Tasks as Measured with 2-Channel Near-Infrared Spectroscopy in Children. *Jikeikai Med J* 58:77-82.
- Vingerhoets G, Stroobant N (1999) Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. *Stroke* 30:2152-2158.
- Wagner S, Sebastian A, Lieb K, Tüscher O, and Tadić A (2014) A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects. *BMC Neurosci* 15:19.
- Weiss EM, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker WW, Delazer M (2003) Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 352:191-194.
- Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD (2005) Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 32:294-314.

10. ŽIVOTOPIS

Suzana Kresović rođena je 7.7.1989. u Zadru. Pohađala je OŠ Šime Budinića i OŠ Krune Krstića. Nakon toga je upisala Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru. U srednjoj školi sudjelovala je na državnom natjecanju iz geografije i državnom natjecanju iz biologije. 2008. upisala je Medicinski fakultet u Zagrebu, gdje je trenutno studentica 6. godine s prosjekom ocjena 4,6. Kao demonstrator sudjelovala je u izvođenju nastave iz kolegija Anatomija i klinička anatomija (2009./2010.). Dobitnica je Dekanove nagrade za akademsku godinu 2009./2010.