Adrenergička hiperaktivnost kao povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s multiplom sklerozom

Mutak, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:085857

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Mutak

Adrenergička hiperaktivnost kao povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s multiplom sklerozom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tomislav Mutak

Adrenergička hiperaktivnost kao povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s multiplom sklerozom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za testiranje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc Maria Habeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Kratice

AAR – pojačani autonomni odgovor (*engl.* augmented autonomic response)

AŽS – autonomni živčani sustav

BAR – balansirani autonomni odgovor (*engl.* balanced autonomic response)

BRSa – adrenergički indeks osjetljivosti baroreceptora (*engl.* adrenergic baroreflex sensitivity indeks)

$BRSa_1$ – (alternativni indeks osjetljivosti baroreceptora (*engl.* alternative baroreflex sensitivity indeks)

CASS – *engl.* composite autonomic scoring scale

CIS – klinički izolirani sindrom

KBC – klinički bolnički centar

MS – multipla skleroza

PMS – progresivni oblici multiple skleroze

POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije

PPMS – primarno progresivni oblik multiple skleroze

PRT – vrijeme oporavka krvnog tlaka (*engl.* pressure recovery time)

RRMS – relapsno remitirajući oblik multiple skleroze

SAR – suprimirani autonomni odgovor (*engl.* suppressed autonomic response)

SPMS – sekundarno progresivni oblik multiple skleroze

SŽS – središnji živčani sustav

VLM – ventrolateralno područje produljene moždine (*engl.* ventrolateral medulla)

VM – Valsalvin pokus (*engl.* Valsalva maneuver)

α-BRSa – alfa adrenergički indeks osjetljivosti baroreceptora (*engl.* alpha adrenergic baroreflex sensitivity index)

β-BRSa – beta adrenergički indeks osjetljivosti baroreceptora (*engl.* beta adrenergic baroreflex sensitivity index)

Sadržaj

Sažetak.....
Summary .....
Uvod 1
Hipoteza 8
Ciljevi rada..... 9
Ispitanici i metode..... 10
Rezultati..... 13
Rasprava 17
Zaključci..... 19
Zahvale..... 20
Literatura 21
Životopis 24

Sažetak

Adrenergička hiperaktivnost kao povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s multiplom sklerozom

Tomislav Mutak

Uvod i ciljevi: Istražiti razlike nestandardnih adrenergičkih indeksa osjetljivosti baroreceptora (BRS) između bolesnika s različitim oblicima multiple skleroze (MS) i zdravih ispitanika.

Metode: Retrospektivnom analizom uspoređene su krivulje odgovora sistoličkog tlaka na Valsalvin pokus (balansirani autonomni odgovor (BAR), suprimirani autonomni odgovor (SAR) i pojačani autonomni odgovor (AAR)) i indeksi osjetljivosti baroreceptora (α-BRSa i β-BRSa) u bolesnika s klinički izoliranim sindromom (CIS), relapsno remitirajućim oblikom MS-a (RRMS), progresivnim oblicima MS-a (PMS) te zdravih ispitanika. Također, analizirana je povezanost između $BRSa_1$, α-BRSa i β-BRSa indeksa i koncentracije kateholamina u krvi u mirovanju.

Rezultati: Kod bolesnika s MS-om pronađen je viši α-BRSa indeks u usporedbi sa zdravim ispitanicima ($p=0,02$). Nije pronađena razlika za $BRSa_1$, α-BRSa i β-BRSa između bolesnika s CIS-om, RRMS-om i PMS-om. Također, nije pronađena povezanost između bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika i tipa krivulje odgovora sistoličkog tlaka na Valsalvin pokus ($\chi(2)=4,332$, $p=0,114$). Bolesnici s MS-om koji imaju krivulju odgovora tipa BAR i AAR imaju povišeni sistolički tlak u odnosu na bolesnike koji imaju krivulju odgovora tip SAR. Pronađena je značajna povezanost između α-BRSa indeksa i sistoličkog tlaka u uspravnom položaju za vrijeme tilt-up testa ($r_p=0,194$, $p=0,017$), α-BRSa indeksa i noradrenalina ($r_s=0,228$, $p=0,021$) i $BRSa_1$ indeksa i adrenalina ($r_s=0,226$, $p=0,040$).

Zaključak: Kod bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika postoji razlika u alfa adrenergičkom odgovoru na Valsalvin pokus. Ovi rezultati mogli bi objasniti povezanost adrenergičke hiperaktivnosti kod bolesnika s MS-om i povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Ključne riječi: multipla skleroza, Valsalvin pokus, kardiovaskularna autonomna disfunkcija, adrenergička osjetljivost baroreceptora

Summary

Adrenergic hyperactivity as a factor for increased cardiovascular risk in patients with multiple sclerosis

Tomislav Mutak

Background and objective: To investigate differences in non-standard adrenergic baroreflex sensitivity (BRS) indices in patients with different phenotypes of multiple sclerosis (pwMS) and healthy controls (HC).

Methods: Retrospective analysis of types of systolic blood pressure (BP) curves during Valsalva maneuver (VM) (balanced (BAR), augmented (AAR) and suppressed (SAR) autonomic responses) and adrenergic baroreflex sensitivity measured with $BRSa_1$, α-BRSa and β-BRSa in patients with clinically isolated syndrome (CIS), relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), progressive multiple sclerosis (PMS) and HC was conducted. Correlations between $BRSa_1$, α-BRSa and β-BRSa and resting catecholamines levels were also investigated.

Results: PwMS had higher α-BRSa compared to HC ($p=0.02$). There was no difference in $BRSa_1$, α-BRSa and β-BRSa between patients with CIS, RRMS and PMS. There was no association between pwMS and HC and the type of sBP curve ($\chi(2)=4.332$, $p=0.114$). PwMS and BAR or AAR had higher supine systolic BP compared to pwMS and SAR. There was a significant correlation between α-BRSa and upright systolic BP during tilt-up test ($r_p=0.194$, $p=0.017$), α-BRSa and norepinephrine ($r_s=0.228$, $p=0.021$) and $BRSa_1$ and epinephrine ($r_s=0.226$, $p=0.040$).

Conclusion: pwMS and HC exhibit different alpha-adrenergic response to Valsalva maneuver. These results may explain the connection between MS and increased cardiovascular risk.

Key words: multiple sclerosis, Valsalva maneuver, cardiovascular autonomic dysfunction, adrenergic baroreflex sensitivity

Uvod

MS je kronična upalna autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS). Bolest se javlja dvostruko češće kod žena nego muškaraca te se najčešće javlja u dobi od 18 do 50 godina, te je stoga među vodećim uzrocima invaliditeta kod mladih (1). U Republici Hrvatskoj dijagnoza MS-a postavljena je kod 6160 pacijenata, od kojih 72% čine žene, a prevalencija multiple skleroze iznosi 143,8/100 000 (2). Uzrok multiple skleroze nije poznat, no nalaz autoreaktivnih T limfocita te oligoklonskih IgG vrpca u likvoru upućuju na autoimunu podlogu bolesti (3). Glavni patološki supstrat bolesti jesu demijelinizacijske lezije koje se mogu javiti u bilo kojem dijelu SŽS-a, a čija je najvažnija karakteristika diseminacija u prostoru i vremenu. Klinička slika MS-a ovisi o mjestu demijelinizacijske lezije u SŽS-u, a može se očitovati parestezijama, parezom ili plegijom udova, ispadima vida, simptomima od strane autonomnog živčanog sustava (AŽS) te drugima (4). MS se javlja u nekoliko kliničkih oblika. Klinički izolirani sindrom (CIS) označava prvu pojavu simptoma indikativnih za MS. Relapsno remitirajući oblik MS-a (RRMS) je najčešći oblik te se očituje izmjenom relapsa i remisije simptoma. Akumulacijom neuroloških ispada RRMS može prijeći u sekundarno progresivni oblik MS-a (SPMS) u kojemu izostaje relaps te dolazi do konstantnog pogoršanja neuroloških simptoma. Rjeđe, bolest odmah započinje progresijom neuroloških simptoma bez relapsa te se taj oblik naziva primarno progresivni oblik MS-a (PPMS).

Učestalost simptoma od strane AŽS-a varira, no ti simptomi se često javljaju kod bolesnika s MS-om (5). Simptomi vezani uz kardiovaskularni sustav javljaju se kod oko 50% bolesnika, simptomi vezani uz poremećaje mokrenja kod čak 97% bolesnika, seksualna disfunkcija kod 80% bolesnika te probavne tegobe povezane s autonomnom disfunkcijom kod 50% bolesnika (5). Brojni čimbenici utječu na pojavu autonomne disfunkcije kod bolesnika s MS-om, pa tako pojava demijelinizacijskih lezija u regijama SŽS-a gdje su smješteni centri za kontrolu i modulaciju AŽS-a, poput inzule, anteriornog cingularnog područja te niže smještenih centara u moždanom deblu i kralježničkoj moždini (6). Također, uslijed pojačane aktivnosti imunološkog sustava i promijenjenog odgovora autonomnih receptora na subpopulacijama limfocita na periferiji dolazi do pojačanog lučenja kateholamina iz limfocita te se pretpostavlja kako to pojačano lučenje utječe na razvoj simpatičke disfunkcije (6). Čimbenici za koje se također pretpostavlja da utječu na razvoj autonomne disfunkcije kod bolesnika s MS-om su infekcija Epstein-Barr virusom i manjak vitamina D (6). Simptomi koji se mogu javiti su brojni, pa tako od simptoma od strane mokraćnog sustava najčešće se javljaju simptomi urinarne inkontinencije ili retencije, a posljedično se javlja i povećani rizik od razvoja urinarnih infekcija (7). Smanjen libido i erektilna disfunkcija česti su simptomi

seksualne disfunkcije (7). Konstipacija se javlja kod 43% bolesnika s MS-om, a fekalna inkontinencija kod 51% bolesnika (7). Također, vrlo česti simptomi su i osjećaj umora, poremećaji usnivanja i spavanja, a može se javiti i poremećaj termoregulacije i znojenja (7). Svi ti simptomi čest su i značajan uzrok invaliditeta kod bolesnika s MS-om te znatno smanjuju kvalitetu života (6).

Simptomi vezani uz kardiovaskularni sustav uzrokovani oštećenjem AŽS-a također su vrlo česti (7). Disfunkcija kardiovaskularnog sustava može se očitovati subklinički, prilikom pregleda u laboratoriju za testiranje AŽS-a, a može se očitovati klinički vidljivim poremećajima krvnog tlaka, srčane frekvencije, ritma i funkcije lijevog ventrikula (8). Uz brojne tegobe koje mogu biti izazvane disfunkcijom AŽS-a, vrlo su važni rezultati novih istraživanja koja ukazuju na mogući povećani rizik bolesnika s MS-om za razvoj ishemijske bolesti srca i kongestivnog zatajenja srca u usporedbi s općom populacijom (9). Također, povećan je rizik za razvoj infarkta miokarda u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze MS-a (10). Pokazano je kako akutne lezije u SŽS-u dovode do povećanog lučenja kateholamina što može dovesti do nekroze srčanih mišićnih stanica (11). Rijetko, pojava de novo simptoma poput novonastale aritmije može biti prvi znak egzacerbacije MS-a (12). Ta povezanost mogla bi se objasniti utjecajem poremećaja regulacije AŽS-a kod bolesnika s MS-om, ovisno o stadiju i aktivnosti bolesti. Tako već brojne studije pokazuju zahvaćenost adrenergičke i kolinergičke komponente AŽS-a već u trenutku postavljanja dijagnoze (5).

Određeni poremećaji kardiovaskularnog sustava, poput ortostatske hipotenzije i sindroma posturalne ortostatske tahikardije (POTS), povezani su sa disfunkcijom AŽS-a. Pojava lezija u regijama zaduženim za regulaciju AŽS-a, poput periventrikularnog područja IV. komore i područja produžene moždine, može objasniti pojavu autonomne disfunkcije (7). Zahvaćeni su i simpatički i parasimpatički dio AŽS-a, a promijenjena funkcija obiju komponenti može se očitovati patološki promijenjenim baroreceptorskim refleksom. Baroreceptori se nalaze u luku aorte i karotidnim sinusima, a čine ih živčani završetci osjetljivi na rastezanje (13). Promjena arterijskog tlaka dovodi do povećanja i smanjenja rastezanja stijenki aorte i karotidnih sinusa te izaziva promjenu u frekvenciji izbijanja impulsa iz baroreceptora (13). Baroreceptorski refleks funkcionira mehanizmom negativne povratne sprege (13), pa se tako aferentnim krakom impulsi prenose u *nucleus tractus solitarius* u produženu moždinu putem IX. i X. kranijalnog živca. Iz *nucleus tractus solitarius* izlaze projekcije, koje odlaze u *nucleus ambiguus* i kaudalni i rostralni ventrolateralni dio produljene moždine (VLM). VLM se projicira izravno u kralježničku moždinu te eferentnim krakom, preko simpatičkih živaca utječe na rad srca i tonus krvnih žila, dok se preko X. kranijalnog živca odvija parasimpatička regulacija rada srca (9). Zbog narušene funkcije baroreceptorskog refleksa mogu se javiti brojni

simptomi poput tahikardije ili bradikardije, hipotenzije ili fluktuacije krvnog tlaka, slabosti i ortostatske intolerancije (9).

Funkcije AŽS-a mogu se ispitati na nekoliko načina, a kao glavna metoda koristi se praćenje odgovora krvnog tlaka na Valsalvin pokus (VM) (14). VM prvi puta je koristio i opisao Mario Antonio Valsalva na prijelazu 17. na 18. stoljeće u djelu „De Aure Humana tractus“ za upotrebu u otorinolaringologiji za ispitivanje otvorenosti Eustahijeve tube i potiskivanje gnoja iz srednjeg uha. Manevar se izvodi forsiranim izdisajem protiv zatvorenog dišnog puta. Može se izvoditi zatvaranjem glotisa, zatvaranjem nosa i usta ili izdisajem u sustav koji pruža otvor. Osim djelovanja na srednje uho, javljaju se i promjene kardiovaskularnog i neurohormonalnog sustava uslijed promjena intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka. Stoga VM može poslužiti kao neinvazivna metoda procjene i testiranja kardiovaskularnog sustava i AŽS-a (15), a ima i mnoge druge primjene. Tako se može koristiti za otkrivanje oroantralnih komunikacija nakon ekstrakcije zuba, izjednačavanje tlakova srednjeg uha i sinusa prilikom promjena tlaka u okolini, za procjenu funkcije sfinktera prilikom testiranja urinarne inkontinencije i mnoge druge. Sportaši, posebice dizači utega, koriste tehniku VM-a kako bi ojačali mišiće trupa, no rezultati su za sada kontradiktorni te zbog mogućih nuspojava, takav način treninga se ne preporuča. 1996. i 2004. opisane su pojave epidemijske sinkope u školama. Zaključilo se je kako su djeca, u šali, ili kako bi izbjegla ispitivanja, namjerno izazivali sinkope tako što su prvo hiperventilirali, zatim se naglo ustali uz izvođenje VM-a te uz kompresiju prsnog koša. (16)

Sam pokus izvodi se tako da ispitanik duboko udahne te započne izdisaj protiv zatvorenog dišnog puta. Izdisaj treba trajati određeno vrijeme, najčešće 15 do 20 sekundi (17), a na kraju izdisaja, nakon 15 do 20 sekundi, treba nastaviti s normalnim disanjem. Kako bi metoda bila standardizirana, potrebno je da se svako ispitivanje provodi pod jednakim uvjetima, pa je tako dogovoreno vrijeme izdisaja 15 do 20 sekundi, a tlak protiv kojeg se odvija izdisaj treba iznositi 40mmHg. Izvođenje VM-a pri tlaku od 40mmHg naziva se još i Flackov test prema Flacku koji je 1920. prvi opisao izvođenje pokusa pod tim uvjetima. Tlak se mjeri tako da je manometar spojen gumenim crijevom na špricu od injekcije na kojoj je izbušen mali otvor. Kroz taj otvor zrak izlazi kontinuirano tijekom izdisaja što od ispitanika zahtjeva kontinuirano naprezanje respiratorne muskulature kako bi se intratorakalni tlak, koji odgovara tlaku koji se održava na manometru, održavao konstantnim. Mali otvor kroz koji prolazi zrak služi kako bi od ispitanika zahtijevao neprekidno naprezanje respiratorne muskulature i održavanje ekspirija s ciljem sprečavanja manipulacije testom, što se najčešće viđa kada se takvo ispitivanje provodi u sklopu pregleda za određena zanimanja. Muellerov manevar naziv je za postupak koji se izvodi obrnuto od VM-a. Nakon izdisaja slijedi udisaj

kroz zatvoreni dišni put, što također dovodi do promjena u kardiovaskularnom sustavu koje, u odnosu na promjene zabilježene u VM-u, imaju određene sličnosti i razlike. (16)

Parametri koji se prate prilikom VM-a su arterijski tlak i srčana frekvencija. Arterijski tlak mjeri se kontinuirano, a može se pratiti invazivno na perifernim arterijama ili neinvazivno pomoću posebnog uređaja koji se stavlja na prste ruke ispitanika. Srčana frekvencija se također mjeri kontinuirano elektrokardiografom, dovoljna su tri standardna odvoda, te se mjeri frekvencija pulsa i R-R interval. Kontinuiranim mjerenjem dobivaju se krivulje tlaka i srčane frekvencije, a najkorišteniji pristup analizi i interpretaciji krivulje je u sklopu izračunavanja CASS indeksa (18). CASS je bodovna ljestvica koja se koristi za procjenu autonomne disfunkcije, a obuhvaća kvantitativni sudomotorni aksonski refleks test, mjerenje odgovora krvnog tlaka i srčane frekvencije na tilt-up test, mjerenje odgovora srčane frekvencije na test dubokog disanja, izračunavanje Valsalva omjera te analizu krivulje odgovora tlaka i srčane frekvencije u fazama 2 i 4 VM-a, za vrijeme tilt-up testa i testa dubokog disanja (18). Ukupan zbroj bodova je 10, a razina oštećenja se svrstava prema kategorijama: 1-3 boda označava blagi stupanj oštećenja AŽS-a; 4-6 umjereno oštećenje AŽS-a, a 7-10 bodova teško oštećenje AŽS-a (18).

VM se smatra vrlo sigurnim postupkom kod kojeg su nuspojave vrlo rijetke. Kod bolesnika s koronarnom bolesti mogu se javiti bol u prsima, sinkopa, aritmija ili moždani udar. Smanjenjem udarnog volumena lijeve klijetke u kombinaciji s autonomnom disfunkcijom može se javiti prolazni ventrikularni arest. Ostale nuspojave uključuju krvarenje retine zbog povišenog intraokularnog tlaka, glavobolje, omaglice i mučnine. (16)

VM izaziva kompleksan odgovor kardiovaskularnog i autonomnog živčanog sustava s ciljem održavanjem homeostaze krvnog tlaka. Uslijed mehaničkog podražaja i promijene intratorakalnog tlaka dolazi do promjena krvnog tlaka koje aktiviraju odgovor baroreceptora. Aktivira se baroreceptorski refleks koji djelovanjem putem simpatičkog i parasimpatičkog dijela AŽS-a direktno na srce i krvne žile te indirektno, oslobađanjem adrenalina i noradrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde, utječe na daljnje hemodinamske promjene s ciljem održanja homeostaze krvnog tlaka. (16)

Međudjelovanjem svih mehanizama koji utječu na promjene srčane frekvencije i krvnog tlaka za vrijeme izvođenja VM-a, razlikuju se 4 fiziološke faze, a neki autori opisuju i dodatnu, nultu fazu dubokog udaha prije izvođenja samog manevra, koja je obilježena porastom srčane frekvencije i krvnog tlaka uslijed odgovora na udisaj. Kod dubokog udisaja krv se nakuplja u torakalnim venama uslijed smanjenja intratorakalnog tlaka. Padom tlaka razvija se refleksna tahikardija te konstrikcija perifernih žila, što na posljetku ima kao posljedicu porast krvnog tlaka. Međutim, ova faza se za vrijeme ispitivanja rijetko viđa pošto se ispitanicima

daju upute da prije početka pokusa udisaj bude normalan. Prva faza obilježena je porastom sistoličkog i dijastoličkog tlaka, bez promjene tlaka pulsa te blagim padom broja otkucaja srca. Te promjene uzrokovane su pretežito mehaničkim prijenosom intratorakalnog tlaka na krvne žile i srce. Porastom intratorakalnog tlaka vrši se kompresija na torakalne krvne žile i srce što rezultira potiskivanjem krvi iz aorte prema periferiji uslijed čega dolazi do podjednakog povišenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Porast tlaka ovisi o elastičnosti i popustljivosti arterijskog stabla. Krv se iz šupljih vena potiskuje distalno te se tako smanjuje venski priljev, no zbog istovremene kompresije aorte ne dolazi do značajnijeg pada ejekcijske frakcije niti srčane frekvencije. Porastom krvnog tlaka dolazi do aktivacije baroreceptorskog refleksa putem stimulacije baroreceptora u karotidnim sinusima, što rezultira pojačanim parasimpatičkim kardioinhibitornim učinkom na srce. Povišenje parasimpatičkog tonusa rezultira padom broja otkucaja srca, te ima vazodepresorni učinak s posljedičnim padom perifernog otpora, što se vidi kao pad krvnoga tlaka. (16)

Druga faza odgovora na VM podijeljena je u dva djela, ranu fazu II i kasnu fazu II. Tijekom rane faze II nastavlja se pritisak na torakalne krvne žile uslijed daljnjeg održavanja izdisaja, te se krvni priljev i dalje smanjuje zbog kompresije vena. Gornja šuplja vena može i u potpunosti biti kolabirana. Krv se premješta dalje distalno prema udovima i glavi, dolazi do porasta perifernog venskog otpora, te širenja vena, pogotovo jugularnih, što je znak dobro izvedenog VM-a. Kada krv u venskom sustavu postigne vrijednost tlaka koji je jednak, odnosno viši nego intratorakalni tlak, ponovno se uspostavlja protok venske krvi prema desnom atriju. Uslijed smanjenog venskog priljeva, ali i naknadnog (tlačnog) opterećenja, smanjuju se i završni sistolički volumen i završni dijastolički volumen, pa tako i udarni volumen, koji može biti smanjen i do 50%. Protok u aorti može se smanjiti i za 35%. U ovoj fazi dolazi do smanjenja tlaka pulsa jer zbog navedenih promjena pada sistolički tlak, a dijastolički tlak ostaje uglavnom nepromijenjen. Također, cijelo vrijeme ove faze tlak u venama raste, a kod izrazitih napora kombinacijom smanjenog arterijskog tlaka i povišenog venskog tlaka može doći do hipoperfuzije mozga te pojave omaglice i sinkope. (16)

Pad sistoličkog tlaka registriraju baroreceptori, te se aktivacijom simpatičkog dijela AŽS-a podražuju periferne krve žile što dovodi do porasta ukupnog sistemskog otpora te je u kasnoj fazi II porast tlaka posredovan pretežito alfa komponentom adrenergičkog sustava (19). Osim porasta perifernog vaskularnog otpora dolazi i do postepenog rasta srčane frekvencije. Tako je obilježje kasne faze II prestanak pada tlaka te njegov oporavak i porast iznad bazalnih vrijednosti uz postepeno rastuću tahikardiju. (16)

Treća faza, kao i prva uzrokovana je pretežito mehaničkim promjenama zbog promjene intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka. Prestankom forsiranog izdisaja intratorakalni se

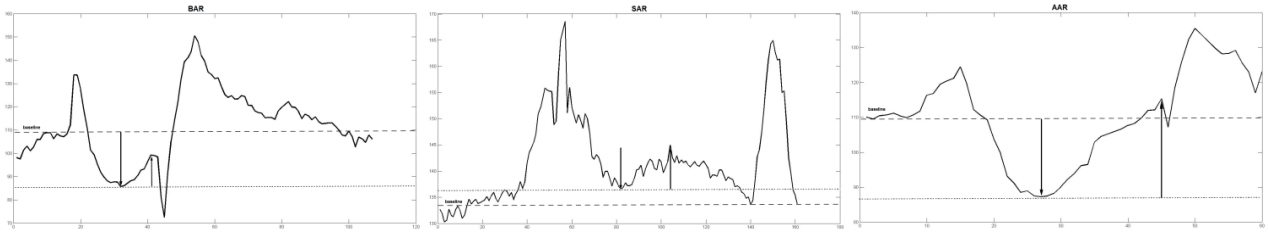
tlak vraća otprilike na iste vrijednosti kao i prije izdisaja. Prestankom djelovanja povišenog tlaka dolazi do prestanka kompresije intratorakalnih arterija te se tlak u njima također smanjuje. Prestankom kompresije šire se i gornja i donja šuplja vena te uslijed uspostave protoka venske krvi prema srcu pada i periferni venski tlak. Zbog navedenih promjena dolazi do naglog pada sistemskog arterijskog tlaka, no uz minimalni pad tlaka pulsa pošto se smanjuju vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkog tlaka. U ovoj se fazi, zbog izuzetno naglog pada krvnog tlaka, mogu ponekad javiti simptomi sinkope ili presinkope, čak i kod zdravih ispitanika, jer autoregulacija moždanog krvotoka ne može dovoljno brzo kompenzirati tako naglo nastali pad krvnog tlaka. Pad krvnog tlaka još više aktivira baroreceptore te pojačava rad simpatičkog dijela AŽS-a što dovodi do daljnjeg povećanja perifernog vaskularnog otpora i srčane frekvencije. (16)

Četvrta faza, ili faza oporavka, obilježena je oporavkom vrijednosti krvnoga tlaka koje prelaze osnovnu vrijednost izmjerenu prije početka pokusa, što se naziva prebačaj krvnog tlaka, te padom srčane frekvencije. Iako je aktivnost simpatičkog sustava manja nego u prijašnjim fazama, u krvi se i dalje nalazi viša razina noradrenalina od one u mirovanju, koji u kombinaciji s inertnosti širenja arterija, održava tonus perifernih arterija povišenim. No sam povišeni periferni otpor nije odgovoran za prebačaj tlaka, nego do prebačaja dolazi zahvaljujući porastu udarnog volumena, do kojeg dolazi uslijed povećanog venskog priljeva te povećane aktivnosti beta komponente adrenergičkog sustava (19), koji se očituje porastom ejekcijske frakcije. Tako iznos prebačaja tlaka varira, najčešće iznosi oko 20-40 mmHg, no može biti i do 80 mmHg. Raste i tlak pulsa pošto sistolički tlak raste više nego dijastolički. Srčana frekvencija se u ovoj fazi smanjuje uslijed inhibitornog djelovanja parasimpatičkog dijela AŽS-a. (16)

Krvni tlak i srčana frekvencija vraćaju se na osnovne vrijednosti. Izmjereno je kako za povratak u osnovno stanje treba 15 sekundi ukoliko je tlak koji se je održavao na manometru bio 30 mmHg, a za tlak od 40mmHg to vrijeme iznosi oko 20 sekundi. (16)

Kao što je već spomenuto, sve promijene srčane frekvencije i krvnog tlaka mjere se kontinuirano te se dobivaju krivulje tlaka i srčane frekvencije. Za analizu kolinergičke komponente autonomnog živčanog sustava, uz CASS indeks, također se može koristiti i indeks osjetljivosti baroreceptora (BRS), no uvođenjem novih indeksa osjetljivosti baroreceptora, BRSa i $BRSa_1$ omogućilo je analizu odgovora krivulje krvnog tlaka na VM na novi način (20). Oba indeksa omogućavaju interpretiranje i mjerenje odgovora krvnog tlaka na VM čija je vjerodostojnost potvrđena usporedbom s mikroneurografskim mjerenjem mišićne simpatičke aktivnosti (20). No, izračun BRSa i $BRSa_1$ indeksa i dalje je ograničen samo za krivulju tipičnog odgovora na VM. Istraživanjima na mladim zdravim ispitanicima

utvrđeno je kako postoje tri tipa krivulje odgovora krvnog tlaka na VM (Slika 1) (21): balansirani adrenergički odgovor (BAR, tip 1) kod kojeg sistolički tlak pada ispod osnovne razine sistoličkog tlaka u kasnoj fazi II te se oporavlja i prelazi osnovnu razinu tlaka u fazi IV; suprimirani adrenergički odgovor (SAR, tip 2) kod kojeg sistolički tlak uopće ne pada ispod osnovne razine tlaka; te pojačani adrenergički odgovor (AAR, tip 3) kod kojeg vrijednost sistoličkog tlaka prelazi osnovnu vrijednost tlaka već u kasnoj fazi II (21). Krivulja odgovora krvnog tlaka na VM često je promijenjena kod bolesnika s MS-om (5). Pošto za krivulje tip 2 i tip 3 nije moguće izračunati BRSa i $BRSa_1$ indekse, kako bi se i tipovi odgovora mogli analizirati, Palamarchuk i suradnici su razvili nove metode za procjenu alfa (α-BRSa) i beta (β-BRSa) komponente adrenergičkog dijela AŽS-a (19). Prema navedenom istraživanju pretpostavlja se kako bi se alfa i beta komponenta mogle koristiti za procjenu blage disfunkcije AŽS-a (19).



Slika 1. Tri tipa krivulja odgovora sistoličkog tlaka na Valsalva manevar: balansirani autonomni odgovor (BAR). suprimirani autonomni odgovor (SAR) i pojačani autonomni odgovor (AAR).

Hipoteza

Glavna hipoteza istraživanja je da postoji razlika u ispitivanim nestandardnim BRSa indeksima ($BRSa_1$, α-BRSa i β-BRSa) i tipovima odgovora krivulje tlaka na VM (BAR, AAR, SAR) između bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika.

Ciljevi rada

Osnovni cilj ovog istraživanja je odrediti razlike u BRSa indeksima ($BRSa_1$, α-BRSa i β-BRSa) između bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi postoji li razlika u BRSa indeksima među bolesnicima s CIS-om, RRMS-om i PMS-om.
2. Utvrditi postoji li razlika BRSa indeksa ovisno o tipu krivulje odgovora krvnog tlaka na VM između bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika.
3. Utvrditi postoji li razlika BRSa indeksa ovisno o tipu krivulje odgovora krvnog tlaka na VM među bolesnicima s CIS-om, RRMS-om i PMS-om.
4. Korelirati nove nestandardne BRSa indekse s koncentracijom kateholamina u serumu.

Ispitanici i metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka ispitanika s dijagnozom CIS-a, RRMS-a, PMS-a i zdravih ispitanika, koji su prikupljeni u Laboratoriju za testiranje autonomnog živčanog sustava, Klinike za neurologiju, KBC-a Zagreb u razdoblju od listopada 2014. do siječnja 2017. godine. Klinički izolirani sindrom definiran je kao pojava prvog neurološkog simptoma koji može upućivati na MS s akutnim ili subakutnim javljanjem, koji traju najmanje 48 sati u odsustvu povišene tjelesne temperature ili infektivne bolesti te koji ne ispunjavaju revidirane McDonaldove kriterije za dijagnozu MS-a (22,23). Dijagnoza RRMS-a i PMS-a postavljena je prema revidiranim McDonaldovim kriterijima (23).

Provedeno je ispitivanje AŽS-a koje je obuhvaćalo test dubokog disanja, praćenje odgovora srčane frekvencije i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka na VM i tilt test pod kutom od 70°. U studiju su uključeni samo oni ispitanici kod kojih je bilo moguće analizirati krivulju odgovora krvnog tlaka i pulsa na VM. Sva testiranja provedena su koristeći Task Force Monitor (TFM) (CNSystems Medizintechnik AG, Austria).

Prije izvođenja testiranja ispitanicima je bilo objašnjeno da najmanje tri sata prije testiranja ne jedu, ne konzumiraju kavu i ostala pića koja sadrže kofein, alkoholna pića te duhanske proizvode (24). VM provodio se je u ležećem položaju tako da je ispitanik puhao kroz špricu povezanu na živin manometar 15 sekundi. Za vrijeme izdisaja bilo je potrebno održavati konstantan tlak na manometru od 40mmHg. Na šprici se nalazi mali otvor za prolazak zraka kako bi se glotis održao konstanto otvoren. VM je ponavljan dok se nije dobila zadovoljavajuća krivulja iz koje se mogu izmjeriti potrebni parametri za izračunavanje BRSa indeksa (14,25).

Parametri mjereni na krivulji sistoličkog tlaka su: osnovna (baseline) vrijednost krvnog tlaka unutar 30s prije početka VM, najveći pad sistoličkog tlaka u ranoj fazi II u odnosu na osnovnu vrijednost sistoličkog tlaka, najveća vrijednost oporavka sistoličkog tlaka u kasnoj fazi II, zatim najniži pad tlaka u fazi III u odnosu na prethodni najveći porast iz kasne faze II te prebačaj tlaka u fazi IV. Također, mjere se dva vremena: vrijeme od pada tlaka u ranoj fazi II do njegova oporavka u kasnoj fazi II te vrijeme oporavka tlaka (PRT) od njegovog pada u fazi III do povratka na osnovnu vrijednost. Parametri su prikazani na Slici 2. (19)

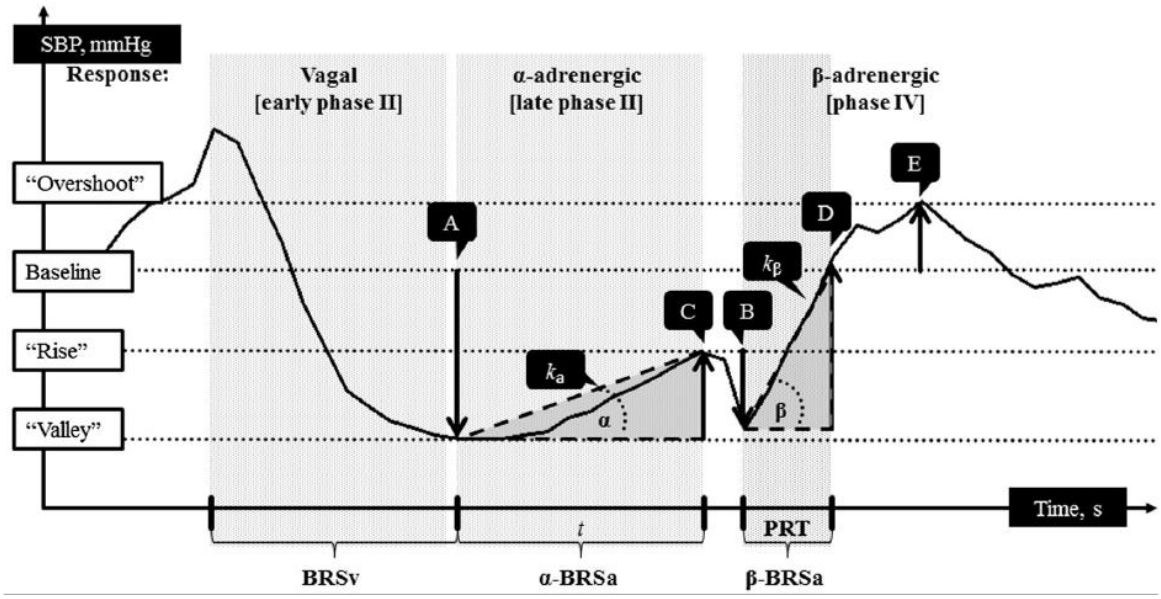
Kako je u uvodu već opisano, razlikuju su tri vrste krivulja odgovora krvnog tlaka na Valsalva manevar: balansirani adrenergički odgovor (BAR, tip 1) kod kojeg sistolički tlak pada ispod osnovne razine sistoličkog tlaka u drugoj kasnoj fazi te se oporavlja i prelazi osnovnu razinu tlaka u fazi IV; suprimirani adrenergički odgovor (SAR, tip 2) kod kojeg sistolički tlak uopće

ne pada ispod osnovne razine tlaka; te pojačani adrenergički odgovor (AAR, tip 3) kod kojeg vrijednost sistoličkog tlaka prelazi osnovnu vrijednost tlaka već u kasnoj fazi II (21).

Indeksi osjetljivosti baroreceptora izračunati su iz krivulja odgovora sistoličkog tlaka na VM koje su opisali Palamarchuk i suradnici (19). $BRSa_1$ indeks se računa prema formuli: $BRSa_1=(A+0,75*B)/PRT$ (A je maksimalni pad sistoličkog pada tlaka u ranoj fazi II u usporedbi s osnovnom razinom sistoličkog tlaka; B je maksimalni pad sistoličkog tlaka u fazi III u usporedbi s najvećim porastom sistoličkog tlaka u kasnoj fazi III). Alfa BRS se izračunava prema formuli: $\alpha\text{-}BRS=(t*C)/\sqrt{(t^2+C^2)}$ (C je porast sistoličkog tlaka između kraja rane faze II i kraja kasne faze II; t je vrijeme trajanje kasne faze II). Beta BRS se izračunava prema formuli: $\beta\text{-}BRS=(PRT*D)/\sqrt{(PRT^2+D^2)}$ (D je oporavak sistoličkog tlaka za vrijeme PRT).

Analizirane su vrijednosti koncentracije kateholamina u krvi za bolesnike za koje su nalazi bili dostupni. Uzorci su bili uzeti iz periferne vene nakon 10 minuta mirovanja, te su vrijednosti adrenalina, noradrenalina i dopamina mjerene tekućom kromatografijom visokog tlaka (5).

Kolmogorov-Smirnov test je primijenjen kako bi se utvrdila distribucija podataka. Razlike u distribuciji kvalitativnih varijabli određene su χ^2 testom, a razlike kvantitativnih varijabli određene su parametrijskim t-testom, neparametrijskim Mann-Whitney testom, ANOVA i Kruskal-Wallisovim testom. Testiranje korelacija provedeno je Pearsonovim i Spearmanovim metodama korelacije. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnim. Za statističku analizu korišten je program IBM SPSS, version 20.



Slika 2. Parametri za izračunavanje BRS indeksa na krivulji odgovora krvnog tlaka na Valsalvin pokus. A – vrijednost najvećeg pada sistoličkog tlaka u kasnoj fazi II u odnosu na osnovnu vrijednost; B - najniži pad tlaka u fazi III u odnosu na prethodni najveći porast iz kasne faze III (C); C - najveća vrijednost oporavka sistoličkog tlaka u kasnoj fazi II; D - oporavak sistoličkog tlaka za vrijeme PRT; t – vrijeme trajanja kasne faze II; PRT – vrijeme oporavka tlaka; k_a – korigirana hipotenuza za kut α; k_b – korigirana hipotenuza za kut β ($k_a=\sqrt{(t^2+C^2)}$; $k_b=\sqrt{(PRT^2+D^2)}$) (Slika je preuzeta od Palamarchuk i sur. (19))

Rezultati

Analizirani su podatci 153 bolesnika s MS-om (109 žena, srednje dobi 34,65±10,44) i 20 zdravih ispitanika (8 žena, srednje dobi 23,18±1,89). U skupini bolesnika s MS-om nalazilo se je 78 bolesnika s CIS-om, 57 s RRMS-om i 18 s PMS-om. Distribucija vrijednosti svih parametara mjerenja AŽS-a nalazi se u Tablici 1.

Bolesnici s MS-om imali su viši α-BRSa u usporedbi sa zdravim ispitanicima (p=0,02). Razlika između bolesnika s MS-om i zdravih ispitanika nije pronađena za indekse $BRSa_1$ (p=0,814) i β-BRSa (p=0,580). Također, nije pronađena značajna razlika između bolesnika s RRMS-om, CIS-om i PMS-om za indekse $BRSa_1$ (p=0,332), α-BRSa (p=0,414) i β-BRSa (p=0,595).

U skupini bolesnika s MS-om, 48 je imalo odgovor krivulje na VM tip BAR, 18 SAR i 87 AAR, a u skupini zdravih ispitanika 10 BAR i 10 AAR. Povezanost između dviju skupina (bolesnici s MS-om i zdravi ispitanici) nije pronađena ovisno o tipu krivulje ($\chi(2)=4,332$, p=0,114). Također, nije pronađena povezanost između određenog tipa krivulje i pojedinog oblika MS-a u skupini bolesnika s MS-om ($\chi(2)=5,614$, p=0,274). U skupini bolesnika s CIS-om 21 bolesnik imao je odgovor krivulje na VM tip BAR, 8 SAR i 49 AAR; u skupini s RRMS-om 18 je imalo odgovor krivulje na VM tip BAR, 9 SAR i 30 AAR; i u PMS 9 je imalo BAR, 1 SAR i 8 AAR.

Kako bi se istražio utjecaj α-BRSa i β-BRSa indeksa na vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka u ležećem i uspravnom položaju napravljena je korelacijska analiza. Pronađena je značajna pozitivna korelacija između α-BRSa indeksa i sistoličkog tlaka u uspravnom položaju ($r_p=0,194$, p=0,017) (Slika 3). Pronađena je značajna povezanost između α-BRSa indeksa i vrijednosti noradrenalina ($r_s=0,288$, p=0,021) (Slika 4) i $BRSa_1$ indeksa i vrijednosti adrenalina ($r_s=0,226$, p=0,040).

Tablica 1. Raspodjela svih parametara testiranja AŽS-a i vrijednosti koncentracije kateholamina u krvi.

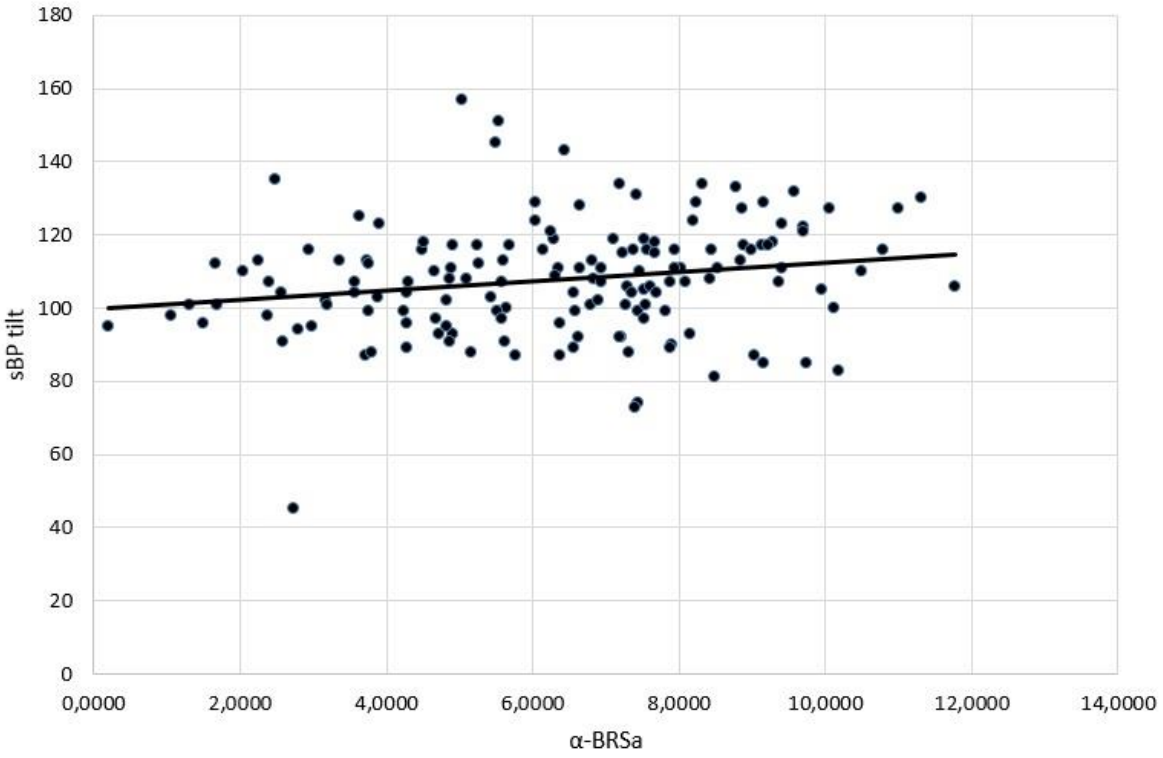
Parametar	N	Srednja vrijednost/Medijan	SD	Minimum	Maksimum
MS skupina					
$BRSa_1$	128	33.42	31.12	4.59	201.0
α-BRSa	153	6.36	2.44	0.19	11.76
β-BRSa	152	2.42	3.44	0.20	21.22
sBP ležeći	153	112.41	11.23	88.00	146.00
dBP ležeći	153	71.37	8.72	51.00	103.00
HR ležeći	153	71.08	11.03	49.00	105.00
sBP tilt	153	107.70	15.48	45.00	157.00
dBP tilt	153	72.66	11.69	30.00	109.00
HR tilt	153	90.51	14.43	57.00	147.00
Adrenergički indeks	148	0		0	3
E	103	0.17	0.10	0.08	0.68
NE	103	1.26	0.77	0.13	5.06
DA	77	0.29	0.22	0.14	1.53
CIS skupina					
$BRSa_1$	62	35.45	34.26	5.83	201.0
α-BRSa	78	6.61	2.33	1.50	11.30
β-BRSa	77	2.43	3.60	0.20	21.22
sBP ležeći	78	114.29	10.97	92.00	146.00
dBP ležeći	78	72.18	7.49	55.00	93.00
HR ležeći	78	71.71	10.66	53.00	105.00
sBP tilt	78	110.96	15.75	81.00	157.00
dBP tilt	78	73.86	10.87	42.00	95.00
HR tilt	78	91.22	14.54	57.00	121.00
Adrenergički indeks	77	0		0	3
E	72	0.17	0.11	0.08	0.68
NE	72	1.28	0.79	0.13	5.06
DA	55	0.24	0.10	0.18	0.68
RRMS skupina					
$BRSa_1$	50	33.63	29.90	4.60	190.25
α-BRSa	57	6.17	2.32	1.05	11.76
β-BRSa	57	2.31	3.37	0.20	15.90
sBP ležeći	57	109.49	10.13	88.00	126.00
dBP ležeći	57	68.84	8.52	51.00	88.00
HR ležeći	57	69.96	11.46	49.00	105.00
sBP tilt	57	104.39	14.12	45.00	134.00
dBP tilt	57	70.53	11.99	30.00	91.00
HR tilt	57	89.75	14.07	61.00	147.00
Adrenergički indeks	56	0		0	3
E	31	0.17	0.08	0.08	0.39
NE	31	1.23	0.72	0.23	3.43
DA	22	0.40	0.37	0.14	1.53

sBP – sistolički tlak, dBP – dijastolički tlak, HR – srčana frekvencija, tilt – vrijednosti za vrijeme tilt-up testa, E – adrenalin, NE – noradrenalin, DA - dopamin

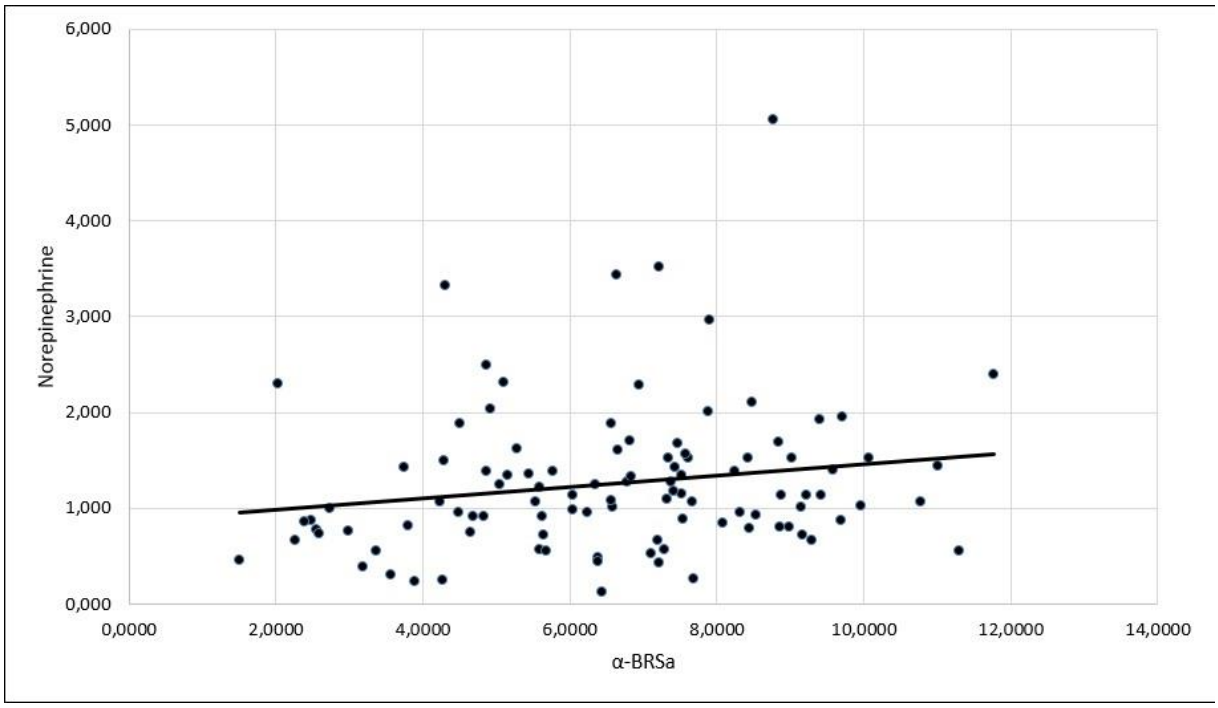
Tablica 1. (nastavak) Raspodjela svih parametara testiranja AŽS-a i vrijednosti koncentracije kateholamina u krvi.

PMS skupina					
$BRSa_1$	16	24.92	20.24	5.20	80.10
α-BRSa	18	5.90	3.23	0.19	10.50
β-BRSa	18	2.71	3.12	0.50	13.61
sBP ležeći	18	113.67	14.05	92.00	143.00
dBP ležeći	18	75.89	11.81	58.00	103.00
HR ležeći	18	71.89	11.56	53.00	100.00
sBP tilt	18	104.28	16.25	73.00	145.00
dBP tilt	18	74.33	13.63	47.00	109.00
HR tilt	18	89.89	15.72	64.00	119.00
Adrenergički indeks	15	0		0	3
Zdravi ispitanici					
$BRSa_1$	20	32.07	27.80	5.37	121.42
α-BRSa	20	5.02	2.15	2.12	9.62
β-BRSa	20	1.53	1.16	0.30	4.43
Adrenergički indeks	20	0		0	0

sBP – sistolički tlak, dBP – dijastolički tlak, HR – srčana frekvencija, tilt – vrijednosti za vrijeme tilt-up testa, E – adrenalin, NE – noradrenalin, DA - dopamin



Slika 3. Povezanost između α-BRSa indeksa i sistoličkog krvnog tlaka u uspravnom položaju za vrijeme tilt-up testa.



Slika 4. Korelacija između α-BRSa indeksa i koncentracije noradrenalina u krvi.

Rasprava

Glavni rezultat ovog istraživanja je da u usporedbi sa zdravim ispitanicima, bolesnici s MS-om imaju adrenergičku hiperaktivnost. Ona se očituje povišenim α-BRSa indeksom. Adrenergička hiperaktivnost može biti uzrok arterijske hipertenzije (26), a upravo je arterijska hipertenzija vrlo čest komorbiditet bolesnika s MS-om povezan s kliničkim ishodima poput brzine hoda, razine invaliditeta i depresijom (27). S druge strane, pokazano je da su BRSa indeksi bili povišeni kod ispitanika za vrijeme psihološkog stresa, koji su bili pod blokadom beta receptora (28). Jesu li dobiveni rezultati povišenog α-BRSa indeksa posljedica bolesti kao što predlažu neki istraživači (29), ili su posljedica akutnog stresa, potrebno je dalje istražiti. Unatoč tome, neovisno o uzroku adrenergičke hiperaktivnosti, vrlo je vjerojatno kako ona doprinosi razvoju arterijske hipertenzije i povišenju rizika od razvoja ishemijske bolesti srca i kongestivnog zatajenja srca kod bolesnika s MS-om. Iako su svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju bili normotenzivni, nalaz pozitivne korelacije između α-BRSa indeksa i sistoličkog krvnog tlaka u tilt-up testu bi mogao podržati tu hipotezu.

Nadalje, u ovom istraživanju pronađena je razlika krvnog tlaka u ležećem položaju ovisno o tipu krivulje odgovora tlaka na VM. Tako ispitanici s krivuljom odgovora na VM tip BAR i AAR su imali viši sistolički i dijastolički krvni tlak u ležećem položaju u odnosu na ispitanike s tipom odgovora SAR. Ti podaci upućuju na to kako se bolesnici s različitim tipom krivulje razlikuju po vrijednostima krvnog tlaka. Palamarchuk i suradnici pretpostavljaju kako različiti tipovi krivulje odgovora tlaka na VM mogu pomoći kod procjene blagog oštećenja AŽS-a kao što je POTS. Ako bi tip krivulje odgovora tlaka na VM mogao ukazati na blagu formu disautonomije kao što je POTS, to bi moglo objasniti prethodne rezultate kako je POTS indikator aktivnijeg tijeka bolesti kod bolesnika dijagnosticiranih s CIS-om (30). U tom istraživanju POTS je bio nezavisni prediktor progresije invaliditeta kod bolesnika dijagnosticiranih s CIS-om, pogotovo s obzirom na to kako je u najnovijim studijama pokazana disfunkcija AŽS-a kod bolesnika s MS-om.

Prema rezultatima dobivenim u ovom istraživanju, nije pronađena značajna razlika za $BRSa_1$ i β-BRS indekse između bolesnika s CIS-om, RRMS-om i PMS-om. Taj rezultat je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja upućuju na to da je disfunkcija simpatičkog dijela AŽS-a uglavnom vidljiva za vrijeme akutne faze bolesti (relaps), te da se ne pogoršava s vremenom (31).

U ovom istraživanju pronađena je značajna povezanost između α-BRSa indeksa i koncentracije noradrenalina u krvi te $BRSa_1$ indeksa i koncentracije adrenalina u krvi. Studije na bolesnicima sa šećernom bolesti tip 2 bez strukturalne bolesti srca su pokazale kako je

povišena razina noradrenalina u mirovanju povezana s cerebralnim i cerebrovaskularnim incidentima (32). Ta povezanost podržava moguću ulogu α-BRSa indeksa kao markera adrenergičke hiperaktivnosti kod bolesnika s MS-om, koja bi mogla objasniti povećani kardiovaskularni rizik.

Glavna ograničenja ovog istraživanja su retrospektivni dizajn istraživanja te mali uzorak zdravih ispitanika.

Zaključci

1. Bolesnici s MS-om imali su viši α-BRSa indeks u usporedbi sa zdravim ispitanicima.
2. Rezultati su pokazali značajnu pozitivnu korelaciju između α-BRSa indeksa i sistoličkog krvnog tlaka u uspravnom položaju.
3. Pronađena je značajna povezanost između α-BRSa indeksa i vrijednosti koncentracije noradrenalina u krvi u mirovanju.
4. Pronađena je značajna povezanost između $BRSa_1$ indeksa i koncentracije adrenalina u krvi u mirovanju.

Na kraju, može se zaključiti kako se bolesnici s MS-om i zdravi ispitanici razlikuju prema odgovoru alfa adrenergičkog sustava na VM te kako korelacija između α-BRSa indeksa i sistoličkog tlaka može objasniti povezanost MS-a i povećanog kardiovaskularnog rizika.

Zahvale

Veliko hvala mentoru doc.dr.sc. Mariu Habeku na pruženoj prilici za rad u sklopu istraživačkih projekata u posljednje dvije godine te za stručnu pomoć i savijete prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvalio bih se i dr. Luki Crnošiji i doc.dr.sc. Magdaleni Krbot Skorić za veliku pomoć pri izradi diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima na neizmjernoj podršci i potpori koju su mi pružili tijekom cijelog dosadašnjeg školovanja.

Literatura

1. Edmonds P, Hart S, Wei Gao, Vivat B, Burman R, Silber E, et al. Palliative care for people severely affected by multiple sclerosis: Evaluation of a novel palliative care service. Mult Scler. 2010;16(5):627–36.

2. Benjak T, Cerovečki I, Roginić D, Mihel S, Stevanović R. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia : data from national and non-governmental organization registries. Croat Med J. 2018;65–70.

3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. Brain. 2006;129(3):606–16.

4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7

5. Habek M, Crnošija L, Lovrić M, Junaković A, Krbot Skorić M, Adamec I. Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. Clin Auton Res. 2016;26(6):385–93.

6. Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA, Kremenchutzky M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Auton Neurosci Basic Clin [Internet]. 2015;193:1–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2015.06.001

7. Adamec I, Habek M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2013;115(SUPPL.1):S73–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.026

8. Kaplan TB, Berkowitz AL, Samuels MA. Cardiovascular Dysfunction in Multiple Sclerosis. Neurologist [Internet]. 2015;20(6):108–14. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00127893-201512000-00005

9. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2015;21(3):318–31.

10. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sørensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: A population-based cohort study. Neuroepidemiology. 2010;35(4):267–74.

11. Sörös P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. Lancet Neurol [Internet]. 2012;11(2):179–88. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70291-5

12. Jurić S, Mišmaš A, Mihić N, Barać AM, Habek M. Newly Onset Sinus Bradycardia in the Context of Multiple Sclerosis Relapse. Intern Med [Internet]. 2012;51(9):1121–4. Available from: http://japanlinkcenter.org/JST.JSTAGE/internalmedicine/51.7139?from=CrossRef&type=abstract

13. Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. Med Sci Monit. 2010;16(1):RA1-A8.

14. Novak P. Quantitative Autonomic Testing. J Vis Exp [Internet]. 2011;(53):1–22. Available from: http://www.jove.com/details.php?id=2502

15. Yale SH. Antonio Maria Valsalva (1666 - 1723). Clin Med Res. 2005;3(1):35–8.

16. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: Physiology and clinical examples. Acta Physiol. 2016;217(2):103–19.

17. Junqueira LF. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. AJP Adv Physiol Educ [Internet]. 2008;32(1):100–6. Available from: http://ajpadvan.physiology.org/cgi/doi/10.1152/advan.00057.2007

18. Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. Mayo Clin Proc [Internet]. 1993;68(8):748–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60631-4

19. Palamarchuk IS, Baker J, Kimpinski K. Non-invasive measurement of baroreflex during Valsalva maneuver: Evaluation of alpha and beta-adrenergic components. Clin Neurophysiol [Internet]. 2016;127(2):1645–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.047

20. Schrezenmaier C, Singer W, Swift NM, Sletten D, Tanabe J, Low PA. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. Arch Neurol. 2007;64(3):381–6.

21. Palamarchuk I, Baker J, Kimpinski K. Non-invasive measurement of adrenergic baroreflex during Valsalva maneuver reveals three distinct patterns in healthy subjects. Clin Neurophysiol [Internet]. 2016;127(1):858–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.04.057

22. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. J Clin Neurosci [Internet]. 2015;21(12):2065–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2014.02.026

23. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292–302.

24. Freeman, Roy; Chapleau MW. Testing the Autonomic Nervous System: Clinical Tests. Handb Clin Neurol. 20013;1(4):407–22.

25. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. Clin Neurophysiol. 2006;117(4):716–30.

26. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Pini C, Alimento M, Facchetti R, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. Int J Cardiol [Internet]. 2014;177(3):1020–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.138

27. Conway DS, Thompson NR, Cohen JA. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. Mult Scler J [Internet]. 2017;23(2):277–85. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458516650512

28. Truijen J, Davis SCAT, Stok WJ, Kim Y-S, van Westerloo DJ, Levi M, et al. Baroreflex sensitivity is higher during acute psychological stress in healthy subjects under β-adrenergic blockade. Clin Sci [Internet]. 2011;120(4):161–7. Available from: http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20100137

29. Sternberg Z. Impaired Neurovisceral Integration of Cardiovascular Modulation Contributes to Multiple Sclerosis Morbidities. Mol Neurobiol. 2017;54(1):362–74.

30. Habek M, Krbot Skorić M, Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I. Postural orthostatic tachycardia predicts early conversion to multiple sclerosis after clinically isolated syndrome. Eur Neurol. 2017;77(5–6):253–7.

31. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka K V. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. Mult Scler J [Internet]. 2001;7(5):327–34. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/135245850100700509

32. Yufu K, Okada N, Ebata Y, Murozono Y, Shinohara T, Nakagawa M, et al. Plasma norepinephrine is an independent predictor of adverse cerebral and cardiovascular events in type 2 diabetic patients without structural heart disease. J Cardiol [Internet]. 2014;64(3):225–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.12.009

Životopis

Rođen sam 11.08.1993. u Zagrebu. Osnovnu školu sam završio u Osnovnoj školi Ivana Filipovića, a srednju školu u XV. gimnaziji u Zagrebu. Medicinski fakultet upisao sam 2012. godine.

Za vrijeme studija sudjelovao sam kao pasivni sudionik na „Prvom tečaju stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije“ na temu „*Postupnik dijagnostike i liječenja spontanih intrakranijalnih krvarenja*“ u travnju 2016. godine te na poslijediplomskom tečaju stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije na temu „*Laboratorijska medicina – hrvatska medicina 21. stoljeća*“ u studenom 2016. godine. Aktivno sam sudjelovao na „The 16th European Congress of Clinical Neurophysiology” od 30. kolovoza do 2. rujna 2017. godine u Budimpešti s posterom na temu: „*Differences in adrenergic components of baroreflex response to Valsalva maneuver in patients with multiple sclerosis and healthy subjects*”. Također, aktivno sam sudjelovao na „XXIst international biomedical conference for young researchers – Fundamental science and clinical medicine – homo and health“ u Sankt Peterburgu održanu 14.04.2018. godine sa seminarom na temu: „*Protective mechanisms of olive oil, tyrosol and polyphenols in metabolic and cardiovascular diseases*”.

Za akademsku godinu 2013./2014. dobio sam Dekanovu nagradu za odličan uspjeh na 2. godini studija. Radio sam kao demonstrator na Katedri za patofiziologiju od akademske godine 2015./2016. do akademske godine 2017./2018. te na Katedri za kirurgiju u akademskoj godini 2017./2018. Kao član Studentske sekcije za neuroznanost i CroMSIC aktivno sam sudjelovao u raznim projektima unutar studentskih udruga, a u sklopu studentske udruge EMSA sudjelovao sam u organizaciji „Zagreb international medical summit“ u studenom 2015. godine.

Aktivno govorim engleski jezik (C1), a poznajem i francuski jezik (A2) i ruski jezik (A1).