

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

MAGISTRSKO DELO

VPLIV PREHRANE IN AKTIVNOSTI NA IZRAŽANJE  
BDNF-JA Z NAMENOM IZBOLJŠANJA  
REHABILITACIJE PO MOŽGANSKI KAPI

ŠPELA OCVIRK

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Magistrsko delo

**Vpliv prehrane in aktivnosti na izražanje BDNF-ja z namenom  
izboljšanja rehabilitacije po možganski kapi**

(Influence of nutrition and activity on expression of BDNF to enhance  
rehabilitation after stroke)

Ime in priimek: Špela Ocvirk

Študijski program: Biopsihologija, 2. stopnja

Mentorica: izr. prof. dr. Simona Kralj Fišer

Koper, julij 2019

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Špela OCVIRK

Naslov magistrskega dela:

Vpliv prehrane in aktivnosti na izražanje BDNF-ja z namenom izboljšanja rehabilitacije po možganski kapi

Kraj: Koper

Leto: 2019

Število listov: 105      Število slik: 12

Število referenc: 288

Mentorica: izr. prof. dr. Simona Kralj Fišer

UDK: 616.831-005.1:612.39(043.2)

Ključne besede: kap, BDNF, beljakovine, vitamini, omega-3 MK, antioksidanti, aktivnost

Izvleček:

Možgansko kap lahko opredelimo kot srčno-žilno bolezen, ki je posledica nenadnega enkratnega dogodka v možgansko-žilnem sistemu, ki privede do nastanka možganske poškodbe. Poznamo različne vrste kapi, v splošnem pa jih lahko razvrstimo v dve večji skupini, in sicer na ishemično kap in možgansko krvavitev. Vzroki tovrstnega nevrodegenerativnega stanja so lahko zdravstveni (npr. povišan krvni tlak, sladkorna bolezen, genetski dejavniki – npr. nagnjenost k arteriovenskim malformacijam) ali vedenjski dejavniki (npr. kajenje, pomanjkanje telesne aktivnosti). Kap postaja vse resnejši globalni problem, ki predstavlja vedno večje breme za posameznike, obolele za kapjo, in njihove svojce, pa tudi za širšo družbo in socioekonomski razvoj držav. Okrevanje po kapi je zapleten proces, ki vključuje procese regeneracije, adaptacije in nevroplastičnosti. Nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (BDNF) je eden izmed ključnih nevrotrofinov, vključenih v procese okrevanja po kapi. Naš namen je bil preko pregleda znanstvenih raziskav in analize njihove vsebine oceniti pomen BDNF-ja v procesu okrevanja po kapi in potencial njegove modulacije preko dodatnega vnosa makro- in mikrohranil ter telesne aktivnosti. Ugotovili smo, da lahko s pomočjo dodatnega vnosa beljakovin, omega-3-maščobnih kislin, cinka, nekaterih vitaminov (npr. B in D) in antioksidantov (npr. vitamin C in E) ter s pomočjo aerobne telesne aktivnosti vplivamo na povečano izražanje BDNF-ja in s tem tudi na boljše funkcionalno okrevanje po kapi. Največji znanstveni doprinos magistrskega dela je celovit pristop k preučevanju potencialno novih metod spodbujanja procesov okrevanja po kapi in s tem izboljšanja nevrorehabilitacije po možganski kapi.

## Key words documentation

Name and SURNAME: Špela OCVIRK

Title of the thesis:

Influence of nutrition and activity on expression of BDNF to enhance rehabilitation after stroke

Place: Koper

Year: 2019

Number of pages: 105                      Number of figures: 12

Number of references: 288

Mentor: Assoc. Prof. Simona Kralj Fišer, PhD

UDK: 616.831-005.1:612.39(043.2)

Keywords: stroke, BDNF, proteins, vitamins, omega-3 PUFAs, antioxidants, activity

Abstract:

Brain stroke can be defined as cardiovascular disease, which onset is consequence of a sudden, one-time event in brain-vascular system that causes brain damages. There are various types of stroke, but in general they can be classified into two major groups, namely on ischemic and haemorrhagic stroke. Main causes of stroke are health (e.g. hypertension, diabetes, genetic – proneness to arteriouvenous malformations) and behavioural factors (e.g. smoking, lack of physical activity). It is becoming a major problem globally, since it presents a burden for people, who suffer from stroke, their relatives, general public and for socio-economic development of countries. Additionally, post-stroke recovery is very complex and it involves processes of regeneration, adaptation and neuroplasticity. One of the key neurotrophic factor involved in processes of post-stroke recovery is Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Through the use of summary analyses and overview of scientific research, the main aims of this master thesis are the assessment of BDNF role in post-stroke recovery process and BDNF modulation potential through the additional intake of macro- and micronutrients, as well as through physical activity. We conclude that BDNF expression can not only be enhanced with additional intake of proteins, omega-3 polyunsaturated fatty acids, zinc, some vitamins (e.g. B, D) and antioxidants (e.g. C, E) but also with aerobic physical activity. Enhancement of BDNF expression also reflects in better functional recovery after stroke. The biggest scientific contribution of this master thesis is comprehensive approach to the study of new potential methods that can enhance recovery processes after stroke and consequently improve the post-stroke rehabilitation.

## KAZALO VSEBINE

1 UVOD .....	1
1.1 NAMEN IN CILJI DELA .....	2
2 MOŽGANSKA KAP .....	3
2.1 OPREDELITEV .....	3
2.2 EPIDEMIOLOGIJA .....	3
2.2.1 Globalna raven .....	4
2.2.2 Evropa in Evropska unija .....	6
2.3 VRSTE MOŽGANSKE KAPI .....	8
2.3.1 Možganska krvavitev .....	8
2.3.2 Ishemična kap .....	17
2.4 OKREVANJE MOŽGANOV PO MOŽGANSKI KAPI .....	20
2.4.1 Nevroplastičnost .....	21
3 NEVROTROFIČNI DEJAVNIK MOŽGANSKEGA IZVORA .....	26
3.1 OPREDELITEV .....	26
3.2 IZRAŽANJE GENA OZ. GENSKO PREPISOVANJE .....	27
3.2.1 Polimorfizem gena za BDNF .....	29
3.3 SINTEZA, TRANSPORT, SPROŠČANJE IN MEHANIZEM DELOVANJA .....	30
3.3.1 Sinteza .....	30
3.3.2 Transport .....	32
3.3.3 Sproščanje in mehanizem delovanja .....	33
3.4 POMEN BDNF-JA V PROCESU NEVROREHABILITACIJE PO MOŽGANSKI KAPI .....	39
4 VPLIV PREHRANE IN TELESNE AKTIVNOSTI NA IZRAŽANJE BDNF-JA .....	41
4.1 BELJAKOVINE .....	42
4.2 POLINENASIČENE OMEGA-3-MAŠČOBNE KISLINE .....	46
4.3 ANTIOKSIDANTI .....	48
4.4 VITAMINI .....	51
4.4.1 Pomanjkanje vitamina D .....	52
4.4.2 Pomanjkanje vitamina B .....	53
4.5 CINK .....	54
4.6 TELESNA AKTIVNOST .....	57
5 ZAKLJUČEK .....	61
6 LITERATURA IN VIRI .....	63

## KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

<i>Slika 2.01.</i> Prikaz potencialnih anatomskih mest možganske krvavitve .....	8
<i>Slika 2.02.</i> Prikaz intracerebralne krvavitve z računalniško tomografijo.....	9
<i>Slika 2.03.</i> Anevrizmatska subarahnoidna krvavitev, prikazana s CT .....	11
<i>Slika 2.04.</i> Subduralna krvavitev .....	13
<i>Slika 2.05.</i> Epiduralna krvavitev.....	15
<i>Slika 2.06.</i> Znotrajventrikularna krvavitev .....	16
<i>Slika 2.07.</i> Prikaz trombusa in embolusa.....	17
<i>Slika 2.08.</i> Pregled procesov in terapevtskih pristopov po kapi.....	23
<i>Slika 3.01.</i> Prikaz gena za humani BDNF .....	27
<i>Slika 3.02.</i> Shematski prikaz sinteze in cepitve BDNF-ja.....	31
<i>Slika 3.03.</i> Shematski prikaz vezave BDNF-ja na p75NTR in aktivacija s tem povezanih signalnih poti .....	37
<i>Slika 3.04.</i> Shematski prikaz vezave BDNF-ja na TrkB receptorje in aktivacija s tem povezanih signalnih poti.....	38

## SEZNAM KRATIC

A – adenin

AKT – beljakovina kinaza B

ALA – alfa linolenska kislina

AMPA – ionotropni glutamatni receptor za  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino

antiBDNF – ang. antisense BDNF, slo. protismeren BDNF

ATP – adenzintrifosfat

BAD – ang. Bcl-2-associated death promoter

BAX – ang. Bcl-2-associated X protein

BCI – ang. brain-computer interface, slo. možgansko-računalniški vmesnik

Bcl-2 – družina proteinov, regulatorji apoptoze

BDNF – ang. brain-derived neurotrophic factor, slo. nevrotrofični dejavnik možganskega izvora

BDNF pre-mRNA – primarni transkripti gena za BDNF

Ca<sup>2+</sup> – kalcij

CaMK – kalcij-kalmodulinska proteinska kinaza

c-Jun – transkripcijski dejavnik

CREB – vezavna beljakovina odzivnega elementa za ciklični adenzinmonofosfat

CSF – ang. cerebrospinal fluid, slo. cerebrospinalna tekočina oz. likvor

CT – računalniška tomografija

CVD – ang. cardiovascular diseases, slo. srčno-žilne bolezni

DAG – diglicerid

DALY– ang. disability-adjusted life year, slo. izgubljena zdrava leta življenja

DHA – dokozaheksaenojska kislina

DNK – deoksiribonukleinska kislina

DPA – dokozapentaenojska kislina

EH – ang. epidural hemorrhage, slo. epiduralna krvavitev

EPA – eikozapentaenojska kislina

ERK – ekstracelularne regulatorne kinaze

EU – Evropska unija

FIM – ang. Functional Independence Measure, slo. mera funkcionalne neodvisnosti

FSS – ang. Fatigue Severity Scale, slo. Lestvica utrujenosti

g – gram

G – gvanin

GABA – aminobutanojska kislina (inhibitorni živčni prenašalec)

GABA<sub>B</sub> receptor – metabotropni transmembranski receptor aminobutanojske kisline

GTP – gvanozin trifosfatne hidrolaze

HAM-D – ang. Hamilton Depression Rating Scale, slo. Hamiltonova lestvica depresivnosti

HAP1 – ang. Huntingtin-associated protein

Htt – ang. Huntingtin protein

ICH – ang. intracerebral hemorrhage, slo. znotrajmožganska krvavitev

IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1

IHD – ang. ischemic heart disease, slo. ishemična srčna bolezen

IHME – ang. Institute for Health Metrics and Evaluation, slo. Inštitut za merjenje in ocenjevanje zdravja



InsP3R – inozitol trifosfatni receptor

IP3 – inozitol trifosfat

IRS-1 – inzulinski receptor substrat-1

IS – ang. ischemic stroke, slo. ishemična kap

IVH – ang. intraventricular hemorrhage, slo. znotrajventrikularna krvavitev

JNK – c-jun-N-terminalna kinaza

kbp – kilobazni par

kcal – kilokalorija

kDa – kilodalton, enota atomske mase

LNGFR – ang. low-affinity nerve growth factor receptor, slo. nizkoafinitetni receptor živčnega rastnega dejavnika

MAPK – z mitogenom aktivirana proteinska kinaza

mBDNF – ang. mature BDNF, slo. zrela oblika nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora

Met – aminokislina metionin

mg – miligram

mGluR – metabotropni glutamatni receptor

mGluRI – metabotropni glutamatni receptor tipa I

min – minuta

MINI – ang. Mini-International Neuropsychiatric Interview, slo. Mini mednarodni nevropsihiatrični intervju

mL – mililiter

MMSE – ang. Mini-Mental State Examination, slo. Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti

mRNK – informacijska ribonukleinska kislina

mRS – Modificirana Rankinova lestvica

Na<sup>+</sup> – natrij

NCAM – nevrnalna celična adhezijska molekula

NF-κB – jedrni dejavnik za κB

NGF – ang. nerve growth factor, slo. živčni rastni dejavnik

NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje

NIHSS – ang. National Institute of Health Stroke Scale

NMDA – ionotropni glutamatni receptor za N-metil-D-aspartat

NRIF – nevrotrofinski receptorski interakcijski dejavnik

NT-3 – ang. neurotrophin-3, slo. nevrotrofin 3

NT-4/5 – ang. neurotrophin-4/5, slo. nevrotrofin 4/5

NT-6 – ang. neurotrophin-6, slo. nevrotrofin 6

omega-3 MK – omega-3 maščobne kisline, ang. *polyunsaturated fatty acids* [PUFAs]

p53 – tumorski supresor, protein 53

p73 – tumorski supresor, tumor protein 73

p75NTR – nevrotrofični receptor p75

PI3K – fosfoinozitol-3-kinaza

PKC – proteinska kinaza C

PLC – fosfolipaza C

PLC-γ – fosfolipaza C-gama

PolySia – polisialična kislina

prepro-BDNF – prekursorska oblika BDNF-ja, imenovana prepronevrotrofin BDNF

pro-BDNF – prekursorska oblika BDNF-ja, imenovana pronevrotrofin BDNF

pro-NGF – pronevrotrofin živčnega rastnega dejavnika

RhoA – ang. Ras homolog gene family member A

RNK – ang. ribonucleic acid, slo. ribonukleinska kislina

ROS – ang. reactive oxygen species, slo. prosti kisikovi radikali

rtPA – rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

SAH – ang. subarachnoid hemorrhage, slo. subarahnoidna krvavitev

SH – ang. subdural haematoma, slo. subduralni hematom/krvavitev

SMI – indeks skeletne mišične mase

SNP – ang. single nucleotide polymorphism, slo. enonukleotidna zamenjava

SORT1 – receptor sortilin

SSRI – ang. selective serotonin reuptake inhibitors, slo. selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

SSS – ang. Scandinavian Stroke Scale, slo. Skandinavska lestvica za možgansko kap

TBI – ang. traumatic brain injury, slo. travmatična poškodba možganov

tPA – tkivni aktivator plazminogena

TrkB – tropomiozinska receptorska kinaza B

Val – aminokislina valin

VEGF – ang. vascular endothelial growth factor, slo. žilni endotelijski rastni dejavnik

WHO – ang. World Health Organization, slo. Svetovna zdravstvena organizacija

Zn<sup>2+</sup> – cink

## ZAHVALA

Hvala mentorici, gospe **izr. prof. Simoni Kralj Fišer** za pomoč, nasvete in usmeritve pri pisanju magistrskega dela.

Iskrena hvala tudi mojim staršem – **očetu Franciju in materi Silvi** za vso podporo v času izobraževanja. Iz srca se vama zahvaljujem za finančno podporo, še bolj pa za brezpogojno ljubezen, vse nemaloštevilne življenjske nasvete ter za bodrenje in podporo v težkih trenutkih. Za vse izmed prej naštetega sem vama neizmerno hvaležna. Hvala vama!

## 1 UVOD

Možganska kap je srčno-žilna bolezen (ang. *cardiovascular disease* [CVD]), pri kateri nenaden enkratni dogodek v možgansko-žilnem sistemu privede do motnje v oskrbi možganov s kisikom in hranili. Posledica tega je odmiranje možganskih celic in nastanek možganskih poškodb (Pinel in Barnes, 2018). Epidemiologi kap uvrščajo na seznam vodilnih vzrokov za smrt in invalidnost tako na globalni ravni kot tudi v Evropi, čeprav bi jo lahko z ustreznimi preventivnimi aktivnostmi preprečili v kar 90 % vseh primerov (Karnad, Pannelay, Boshnakova, Lovell in Cook, 2018). Ocene epidemioloških študij kažejo na porast prevalence kapi in na to, da bodo v bližnji prihodnosti srčno-žilne bolezni dosegle razsežnosti epidemije (Feigin, Norrving in Mensah, 2017). Pojav kapi je vse pogostejši tudi med mlajšimi posamezniki, zaradi česar ta predstavlja vse večje breme tako za posameznike kot tudi za socioekonomski razvoj posamezne države (Roth, 2018).

Kap je kompleksno nevrodegenerativno stanje, katerega etiologija je lahko zelo raznolika (Aminoff, Greenberg in Simon, 2015). Glede na vzrok lahko kap razdelimo v dve večji skupini, in sicer na možgansko krvavitev in ishemično kap (ang. *ischemic stroke* [IS]), s pomočjo mesta krvavitve oz. izvora krvnega strdka pa lahko znotraj obeh skupin vrste kapi opredelimo še natančneje (Mumenthaler in Mattle, 2017). Skupna vsem vrstam kapi sta kompleksnost zdravljenja in pomen celostne obravnave, v okviru katere skušamo z različnimi načini spodbujati procese regeneracije, adaptacije in nevroplastičnosti možganov (Pinel in Barnes, 2018).

Pomembno vlogo pri zdravih ali poškodovanih možganih predstavlja nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (ang. *brain-derived neurotrophic factor* [BDNF]). Slednji je pomemben nevrotrofin, katerega glavne funkcije so neuro-, glio- in sinaptogeneza, moduliranje sinaptične plastičnosti, uravnavanje energijske homeostaze ter zaščitna funkcija (Kowiański idr. 2018). Raznolike naloge BDNF-ja so rezultat kompleksnega izražanja gena za BDNF ter njegove sinteze, sproščanja, transporta in mehanizma delovanja (Lu idr., 2014). Vsi izmed omenjenih procesov so nekoliko podrobneje opisani v nadaljevanju magistrskega dela.

Pomen BDNF-ja pri procesih okrevanja možganov po možganski kapi osvetljujejo različne znanstvene raziskave (Nagahara in Tuszynski, 2011), saj BDNF izraža zlasti zaščitne in obnovitvene lastnosti, ki pripomorejo k večji obnovi možganskega tkiva. S preprečevanjem procesa nekroze BDNF zavira širjenje obsega poškodbe, hkrati pa izkazuje tudi potencial spodbujanja spontane, ob poškodbi aktivirane nevrogeneze (Schäbitz idr., 2007). Številne klinične študije, opravljene na ljudeh, nižje koncentracije serumskega BDNF-ja povezujejo z večjim obsegom poškodbe možganov (Qiao idr., 2017) in slabšim funkcionalnim izidom oz. okrevanjem po možganski kapi (Hassan in Yarube, 2018). Posledično postaja raziskovanje

različnih načinov spodbujanja endogene sinteze BDNF-ja vse zanimivejše tudi z vidika optimizacije procesa nevrorehabilitacije po možganski kapi.

Telesna aktivnost in specifična hranila oz. makrohranila domnevno vplivajo na povečanje serumskih ravni BDNF-ja po kapi, s čimer pripomorejo k izboljšanju kognitivnega in funkcionalnega okrevanja po kapi (Berretta, Tzeng in Clarkson, 2014; Nip, Perry, McLaren in Mackenzie, 2011). Za raziskovalce je zanimivo predvsem preučevanje vpliva aerobne telesne vadbe na povečano izražanje BDNF-ja in na modulacijo molekularnih procesov, ki so vključeni v mehanizme okrevanja in nevroplastičnosti možganov (Alcantara idr., 2018). Hkrati jih zanima tudi, kako vpliva povečan vnos nenasičenih omega-3-maščobnih kislin, beljakovin, antioksidantov, nekaterih vitaminov in cinka na serumske ravni BDNF-ja ter s tem tudi na kognitivne in motorične sposobnosti po kapi (Gómez-Pinilla, 2008). Številne študije namreč kažejo na pogosto hranilno podhranjenost posameznika ob in po kapi, kar se odraža v višji stopnji umrljivosti, pogostejših zdravstvenih zapletih, zmanjšani mišični funkciji, oslABLjenem imunskem sistemu in nasploh slabšem odzivu na rehabilitacijo (Nip idr., 2011). V magistrskem delu so izsledki pomembnejših raziskav predstavljeni nekoliko podrobneje.

Pri pisanju magistrskega dela smo literaturo črpali iz različnih znanstvenih baz podatkov (npr. PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, Medline in MedlinePlus, Cochrane Library itn.) in se naslanjali na različne znanstvene revije, pri čemer so imele prednost revije z višjim faktorjem vpliva (npr. Nature, The Lancet, Nutritional Neuroscience, Journal of Neurology, PLOS ONE ipd.). Hkrati smo pri opisu in opredelitvi ključnih pojmov uporabili tudi različne strokovne učbenike. Pri oblikovanju magistrskega dela smo se posluževali opisovanja, povzemanja in sinteze znanstvene literature, pri pregledu in navajanju izsledkov novejših znanstvenih študij pa smo zavzeli celosten, objektiven in kritičen pristop.

## 1.1 NAMEN IN CILJI DELA

Namen magistrskega dela je celostna predstavitev problematike možganske kapi s poudarkom na BDNF-ju in načinih vplivanja na njegovo izražanje v procesu nevrorehabilitacije po možganski kapi. Cilj dela je orisati problematiko možganske kapi s pomočjo njene opredelitve in osvetlitve epidemioloških podatkov ter predstaviti različne vrste kapi in glavne mehanizme okrevanja možganov po možganski kapi. Osrednja cilja dela sta dva, in sicer (1) celostna predstavitev BDNF-ja in njegovega pomena pri možganski kapi in (2) pregled pomembnejših znanstvenih izsledkov na temo povečanega izražanja BDNF-ja preko telesne aktivnosti in preko vpliva različnih mikro- in makrohranil z namenom optimizacije procesa rehabilitacije po kapi.

## 2 MOŽGANSKA KAP

### 2.1 OPREDELITEV

Možganska kap oz. kap je sindrom, ki ga lahko opredelimo kot nenaden enkraten dogodek v možgansko-žilnem sistemu, ki privede do možganskih poškodb (Kolb in Whishaw, 2015; Pinel in Barnes, 2018; Musuka, Wilton, Traboulsi in Hill, 2015). Uvrščamo jo v skupino srčno-žilnih bolezni, saj je njen nastanek najpogosteje posledica sprememb v delovanju srčno-žilnega oz. možgansko-žilnega sistema (Shinohara idr., 2011). Najpomembnejši zdravstveni dejavniki tveganja za kap so povišan krvni tlak (hipertenzija), sladkorna bolezen (diabetes), dislipidemija (motnja v presnovi lipidov in lipoproteinov v krvi) in genetski dejavniki. Med najpomembnejše vedenjske dejavnike tveganja pa spadajo kajenje, neustrezno prehranjevanje oz. prekomerna telesna masa, pomanjkanje telesne aktivnosti in prekomerno uživanje alkohola (O'Donnell idr., 2010; Tetičkovič, 2007; Wang, 2006; Wilkins idr., 2017). Najpogostejši nevropsihološki simptomi kapi so motnje vida, afazija (oslabljena ali izgubljena sposobnost govora), amnezija (izguba spomina), paraliza in motnje zavesti (Pinel in Barnes, 2018). Možganske poškodbe po kapi so običajno dolgoročne, vrsta in narava invalidnosti pa sta primarno odvisni od vrste kapi, mesta poškodbe in trajanja, ko je oskrba možganov s krvjo (in s tem s kisikom in glukozo) motena (Aminoff idr., 2015; Norrving in Kissela, 2013). Posamezniki, ki utrpijo možgansko kap, imajo okrnjene motorične in kognitivne funkcije, pogosto pa se pri njih pojavljajo tudi razpoloženske oz. čustvene motnje, zaradi česar potrebujejo bodisi delno bodisi popolno pomoč pri aktivnostih vsakdanjega življenja (Miller idr., 2010). Preživeli po kapi se najpogosteje spopadajo s težavami, kot so zmanjšan nadzor nad telesno držo, težave z ravnotežjem, hemipareza (delna ohromelost polovice telesa), mišična nekoordinacija zgornjih in spodnjih udov, težave s pozornostjo, izvršilnimi, jezikovnimi in vidno-prostorskimi funkcijami ter spominom, pogosto pa se spopadajo tudi z apraksijo (nezmožnost izvajanja namernih naučenih gibov ob neokrnjeni motoriki), upočasnjem duševnim procesiranjem in depresijo (Al-Qazzaz, Ali, Ahmad, Islam in Mohamad, 2014; Leśniak, Bak, Czepiel, Seniów in Członkowska, 2008; Miller idr., 2010; Nakling idr., 2017; Teasell in Hussein, 2016).

### 2.2 EPIDEMIOLOGIJA

Srčno-žilne bolezni, katerih glavni predstavnici sta ishemična srčna bolezen (ang. *ischemic heart disease* [IHD]) in možganska kap, so vodilni vzrok umrljivosti po vsem svetu. Na letni ravni povzročijo smrt 17,8 milijona ljudi, pri čemer lahko ishemični srčni bolezni in kapi pripišemo kar 84,9% delež (Roth, 2018; World Health Organization [WHO], 2018). Smrti zaradi omenjenih bolezni so pogostejše pri ženskah kot pri moških (Kuznetsova, 2018; Roth, 2018; WHO, 2018). Na globalni ravni predstavljajo vse večje breme tako za posameznike kot tudi za socioekonomski razvoj posamezne države, zaradi česar je smiselno osvetliti

pomembnejše izsledke epidemioloških raziskav (Johnson, Onuma, Owolabi in Sachdev, 2016; Roth, 2018).

## 2.2.1 Globalna raven

Od leta 1990 naprej je opazen upad v stopnji pojavnosti, razširjenosti in umrljivosti ter v stopnji bremena možganske kapi (Béjot, Bailly, Durier in Giroud, 2016; Feigin idr., 2017). Opažen trend bi lahko bil posledica izboljšanja tehnik zdravljenja in preventivnih dejavnosti (Katan in Luft, 2018). Epidemiološki podatki po drugi strani razkrivajo statistično pomemben porast absolutnega števila novih primerov možganske kapi ter posledičnih smrtnih izidov in števila invalidnih posameznikov. Vzrok za tovrsten porast še ni povsem pojasnjen, nekateri epidemiologi pa predvidevajo, da je zanj ključna porast možganske kapi med mlajšimi posamezniki, starimi med 20 in 64 let (Feigin idr., 2017).

### 2.2.1.1 Pojavnost možganske kapi

Število novih primerov možganske kapi narašča po vsem svetu (v letu 2013 je znašalo 10,3 milijona), kljub temu da statistični podatki razkrivajo stabilnost oz. celo rahel upad v stopnji incidence možganske kapi. Pojavnost je višja pri moških kot pri ženskah (Feigin idr., 2017; Howard, 2018). Stabilen 42% upad je opazen predvsem v državah z visokimi dohodki, medtem ko je v državah z nizkimi oz. srednjimi dohodki v zadnjih desetletjih moč zaslediti pomemben preskok. Leta 1970 je bila incidenca v revnejših državah namreč nižja kot v razvitih, sedaj pa le-ta presega pojavnost kapi v najrazvitejših državah; v revnejših državah je presežek tako kar trikrat višji (Feigin, Lawes, Bennett, Barker-Collo in Parag, 2009). Predvidevajo, da absolutno število novih primerov narašča zaradi vse višje pojavnosti kapi med mlajšimi posamezniki, kar je verjetno povezano s porastom sladkorne bolezni in prekomerne telesne mase (Béjot idr., 2016; Kissela idr., 2012).

### 2.2.1.2 Prevalenca možganske kapi

V letu 2013 je prevalenca (število oseb v populaciji z določeno boleznijo) možganske kapi znašala 25,7 milijona, epidemiološke ocene pa napovedujejo, da številke še rastejo in bodo v prihodnje dosegle razsežnosti epidemije (Howard, 2018; Feigin idr., 2017). Razširjenost kapi je vse višja med mlajšo populacijo, tj. med posamezniki, starimi med 20 in 64 let, pri katerih je leta 2013 prevalenca ishemične kapi znašala 7,3 milijona, prevalenca hemoragične kapi pa 3,7 milijona (Feigin idr., 2017).



### 2.2.1.3 Umrljivost zaradi možganske kapi

Možganska kap je v globalnem merilu drugi vodilni vzrok smrti, takoj za ishemično srčno boleznijo (Feigin idr., 2017; Howard, 2018; Roth, 2018). V letu 2017 je zaradi posledic kapi umrlo 6,17 milijona ljudi (Roth, 2018). Umrljivost zaradi hemoragične možganske kapi je pomembno višja od umrljivosti zaradi ishemične kapi. V splošnem je stopnja umrljivosti zaradi kapi višja pri ženskah kot pri moških (Feigin idr., 2017; Roth, 2018). Opazno višja je tudi v državah z nižjim ali srednjim ekonomskim položajem in nižja v razvitih državah oz. v državah z višjimi prihodki. Epidemiološki podatki kažejo na višjo stopnjo umrljivosti v osrednji in severni Aziji, osrednji in zahodni Afriki, zahodni Evropi in v južnem Pacifiku ter nižjo stopnjo v severni Ameriki, vzhodni in severni Evropi ter v Avstraliji (Feigin idr., 2017; Howard, 2018; Johnston, Mendis in Mathers, 2009). Različne epidemiološke raziskave razkrivajo zelo visoko stopnjo umrljivosti zaradi kapi zlasti v Rusiji, Bolgariji, Grčiji in Romuniji ter najnižjo v Avstriji in Švici (Howard, 2018).

Statistični podatki med letoma 1990 in 2013 nakazujejo trend 22,5% zmanjšanja v starostno standardizirani stopnji umrljivosti in 40,2% povečanje absolutnega števila smrti zaradi kapi (Howard, 2018). Kljub temu da so preventivne aktivnosti in izboljšane tehnike zdravljenja bolezni vplivale na splošno zmanjšanje umrljivosti (npr. leta 1990 je za posledicami kapi umrlo 142 ljudi na 100.000 prebivalcev, leta 2013 pa 110 ljudi na 100.000 prebivalcev), je v zadnjih desetletjih prišlo do pomembnega povečanja absolutnega števila smrti zaradi kapi. To je odraz 36,7% povečanja pojavnosti kapi v razvijajočih se državah, in sicer med posamezniki, starimi med 20 in 64 let (Feigin idr., 2017).

### 2.2.1.4 Breme možganske kapi

Možganska kap je tretji najpogostejši vzrok vseh invalidnosti na svetu (Feigin idr., 2017). Mera bremena bolezni se pogosto ovrednoti z leti življenja, izgubljenimi zaradi bolezni (ang. disability-adjusted life year [DALY]), pri čemer en DALY pomeni eno izgubljeno leto zdravega življenja zaradi bolezni. Breme bolezni si tako lahko predstavljamo kot mero razkoraka med trenutnim zdravstvenim stanjem in idealnim zdravstvenim stanjem, v katerem celotna populacija dočaka starost brez bolezni in invalidnosti (WHO, 2018).

V zadnjem obdobju DALY upada, absolutno število oseb, ki so invalidne zaradi kapi, pa narašča. Posledično je v zadnjih dveh desetletjih in pol opazen porast bremena kapi tako v razvitih kot razvijajočih se državah. Največ zdravih let življenja zaradi kapi izgubijo prebivalci Rusije, zahodne Evrope in Azije ter severne Afrike (Feigin idr., 2009; Feigin idr., 2014).

## 2.2.2 Evropa in Evropska unija

Podobno kot na globalni ravni tudi v Evropi in Evropski uniji [EU] bolezni srca in ožilja predstavljajo pomemben zdravstveni problem, ki v številnih državah povzroči dvakrat več smrti kot rak (Townsend idr., 2016; Wilkins idr., 2017). V zadnjih letih na letni ravni za njimi utrpi približno šest milijonov ljudi v EU in več kot 11 milijonov ljudi v celotni Evropi, pri čemer je število invalidnih posameznikov še nekoliko večje, saj v EU znaša 49 milijonov in v Evropi več kot 85 milijonov. Srčno-žilne bolezni prav tako predstavljajo pomemben stroškovni problem, saj na letni ravni terjajo približno 210 bilijonov evrov. V splošnem je tudi na območju Evrope in EU moč opaziti upad v stopnji pojavnosti, razširjenosti, umrljivosti in bremena kapi, pri čemer pa absolutno število vseh omenjenih kazalnikov narašča, kar je posledica staranja in večanja populacije (Wilkins idr., 2017).

V Evropi so v letu 2015 epidemiologi zabeležili 11,3 milijona novih primerov srčno-žilnih bolezni, od tega 14 % predstavlja možganska kap. V EU pa so bile številke nekoliko nižje, in sicer so znašale 6,1 milijona novih primerov z 10 % deležem kapi. V prihodnosti se zaradi starajoče se populacije pričakuje povečevanje absolutnega števila novih primerov kapi v Evropi; leta 2025 naj bi omenjeno bolezen utrpelo kar 1,5 milijona ljudi na leto (Truelsen idr., 2006). Ocene kažejo, da bo v naslednjih petih letih incidenca v primeru 2 % porasta znašala 1,7 milijona, v primeru 2 % upada pa 1,4 milijona (Béjot idr., 2016). Narašča pa tudi absolutno število posameznikov, ki trpijo za posledicami možganske kapi. Incidenca je nekoliko višja pri ženskah kot pri moških, v nasprotju s tem pa je prevalenca višja pri moških kot pri ženskah. Obe sta izrazito visoki v zahodni in osrednji Evropi, medtem ko sta v vzhodni, severni in južni Evropi nekoliko nižji (Wilkins idr., 2017).

Srčno-žilne bolezni so tudi v Evropi in EU vodilni vzrok umrljivosti (Townsend idr., 2016). Možganska kap, ki je na drugem mestu (takoj za ishemično srčno boleznijo), na letni ravni v Evropi povzroči približno 9 % (405.000) vseh smrti pri moških in 13 % vseh smrti pri ženskah, v EU pa 7 % (več kot 176.000) vseh smrti pri moških in 10 % (malo manj kot 250.000) vseh smrti pri ženskah. Te bolezni so v zadnjih letih tudi vodilni dejavnik za prezgodnjo smrt v Evropi ter drugi vodilni vzrok (za rakom) za prezgodnjo smrt v EU. Možganska kap je v Evropi in v EU pri ženskah na drugem mestu (takoj za ishemično srčno boleznijo), pri moških pa na tretjem mestu (za ishemično srčno boleznijo in pljučnim rakom). Tako na letni ravni povzroči približno 10 % (137.000) smrti pri ženskah v Evropi in 7 % (51.000) smrti pri ženskah v EU ter 7 % (183.000) smrti pri moških v Evropi in 6 % (90.000) smrti pri moških v EU (Wilkins idr., 2017). Umrljivost za kapjo je večja pri ženskah kot pri moških (Shah idr., 2018). Najvišja je v zahodni in osrednji Evropi ter nižja v severni, vzhodni in južni Evropi. Epidemiološki podatki od leta 1980 naprej prikazujejo počasno zmanjševanje stopnje umrljivosti v severni, južni in vzhodni Evropi, pri čemer raziskovalci ugotavljajo, da

je slednja zlasti v zahodni in srednji Evropi dosegla najnižjo možno raven in se je pričela ponovno povečevati (Shah idr., 2018; Wilkins idr., 2017).

V okviru kazalnika bremena bolezni je bila možganska kap v Evropi, v letu 2015 odgovorna za izgubo 17,1 milijona DALY-ja, v EU pa za 6,5 milijona DALY-ja. Največ zaradi kapi izgubljenih zdravih let življenja so raziskovalci zabeležili v zahodni Evropi in v državah nekdanje Sovjetske zveze. Poleg nezmožnosti, ki jo povzroča, pa je smiselno poudariti tudi ekonomsko breme bolezni. Možganska kap na letni ravni terja 45 bilijonov evrov, kar predstavlja petino vseh stroškov, povezanih s srčno-žilnimi boleznimi. Od omenjenega zneska 20 bilijonov (44 %) predstavljajo neposredni stroški zdravstvenega varstva, 9 bilijonov (22 %) izguba v produktivnosti in 16 bilijonov (35 %) stroški neformalne oskrbe osebe s kapjo (Wilkins idr., 2017).

### 2.2.2.1 Slovenija

Bolezni srca in ožilja kljub znatnemu upadu v zadnjih letih ostajajo najpogostejši vzrok smrti v Sloveniji in predstavljajo 40 % vseh smrti; 32 % pri moških in 47 % pri ženskah (Nacionalni inštitut za javno zdravje [NIJZ], 2016). V primerjavi z globalno ravno se uvrščajo na drugo mesto vodilnih vzrokov za smrt, in sicer takoj za rakom (Townsend idr., 2016). Na letni ravni v starostni kategoriji nad 75 let za posledicami srčno-žilnih bolezni umre več žensk kot moških, obratno pa velja za starostno kategorijo pod 74 let. Starostno-standardizirana stopnja umrljivosti je najvišja v posavski in pomurski regiji, medtem ko je najnižja v osrednjeslovenski in gorenjski regiji. V Sloveniji so te bolezni odgovorne tudi za prezgodnje smrti (tj. smrti pred 65. letom starosti), pri čemer je največji delež le-teh pri moških zabeležen v pomurski in podravski regiji, pri ženskah pa v obalno-kraški in posavski regiji (NIJZ, 2016).

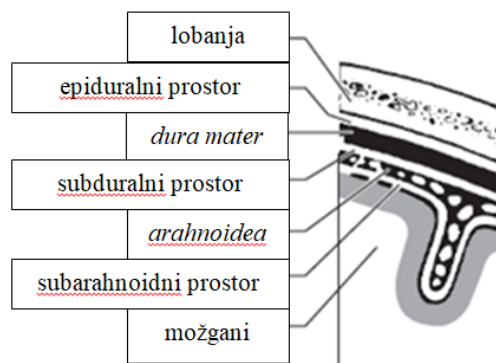
Pojavnost možganske kapi v Sloveniji je v letu 2015 obsegala 2898 primerov oz. 79,5 kapi na 100.000 prebivalcev, prevalenca pa je znašala 19.029 primerov, kar z drugimi besedami pomeni, da je za posledicami možganske kapi trpelo 579,5 oseb na 100.000 prebivalcev (Stevens, Emmett, Wang, McKeivitt in Wolfe, 2017). Leta 2018 je bilo zabeleženih 87 smrti na 100.000 prebivalcev, kap pa se je uvrstila na drugo mesto najpogostejših vzrokov smrti, in sicer takoj za ishemično srčno boleznijo (Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME], 2018; Shah idr., 2018). Na letni ravni predstavlja 17 milijonov evrov stroškov na prebivalca oz. skupno 35,6 milijona evrov za državni proračun (Wilkins idr., 2017). Trenutne ocene napovedujejo, da se bo do leta 2035 incidenca povečala za 44 %, prevalenca za 27 %, stopnja umrljivosti za 60 % in breme bolezni za 43 % (Stevens idr., 2017).

## 2.3 VRSTE MOŽGANSKE KAPI

Možganska kap je kompleksna bolezen, ki jo lahko opredelimo tudi kot sindrom s štirimi ključnimi značilnostmi: nenaden pojav, vključenost osrednjega živčnega sistema, težava ni hipno rešljiva in težava je povzročena z motnjo v krvnem pretoku (Aminoff idr., 2015). Glede na vzrok lahko kap v splošnem razdelimo v dve večji skupini, in sicer na možgansko krvavitev in na ishemično kap (Mumenthaler in Mattle, 2017). Skupna vsem vrstam kapi je kompleksnost zdravljenja, pri čemer številne raziskave kažejo, da k boljši prognozi pomembno pripomore celosten pristop k obravnavi bolnika in interdisciplinarna sestava enote za takojšnjo obravnavo omenjenega nevrološkega stanja (Pinel in Barnes, 2018).

### 2.3.1 Možganska krvavitev

Možganska krvavitev oz. znotrajlobanjska krvavitev, pogosto imenovana tudi hemoragična kap, predstavlja na globalni ravni približno 10 do 27 % vseh kapi in je najpogosteje posledica spontanega pretrganja oz. rupture možganske arterije, pri čemer pride do iztekanja krvi bodisi v možgansko tkivo bodisi v prostor med možganskimi ovojnici (Feigin idr., 2009; Mumenthaler in Mattle, 2017; Pinel in Barnes, 2018). Posledično lahko glede na anatomsko mesto krvavitve opredelimo pet različnih podvrst kapi: znotrajmožgansko, subarahnoidno, subduralno, epiduralno in znotrajventrikularno (Freeman in Aguilar, 2012).



Slika 2.01. Prikaz potencialnih anatomskih mest možganske krvavitve (prirejeno po Mumenthaler in Mattle, 2017).

Etiologija hemoragične kapi je številna in raznolika, kljub temu pa sta prevladujoča vzroka povišan krvni tlak in cerebralna amiloidna angiopatija (degenerativno nalaganje beljakovine amiloid beta na stene majhnih in srednje velikih možganskih arterij ter leptomening). Po drugi strani lahko k hemoragični krvavitvi redkeje prispevajo tudi izolirana kortikalna venska tromboza, bolezen Moyamoya (napredujoča stenoza možganskih arterij) in reverzibilni cerebralni vazokonstriktorski sindrom (skupek obolenj, ki vodijo do nepopravljivega zoženja večih predelov možganskih arterij) (Fischbein in Wijman, 2010). Najbolj značilni klinični znaki in simptomi omenjene vrste kapi so glavobol, ki ga običajno spremlja bruhanje;

progresivni nevrološki deficiti, katerih vrsta je odvisna od mesta krvavitve; motnje zavesti (lahko pride tudi do kome) in epileptični napadi (Mumenthaler in Mattle, 2017). Potrebno je poudariti, da je v primerjavi z ishemično kapjo hemoragična kap veliko bolj uničevalna, zaradi česar je prognoza običajno zelo slaba. Pogosto so po krvavitvi prisotne resne kognitivne, motorične in telesne težave (Aminoff idr., 2015). V primerjavi z ishemično je omenjena vrsta kapi odgovorna za višjo stopnjo umrljivosti in invalidnosti pri preživelih posameznikih (Wilkinson in Lennox, 2005).

### 2.3.1.1 Znotrajmožganska krvavitev



Slika 2.02. Prikaz intracerebralne krvavitve z računalniško tomografijo (povzeto po Qureshi, Mendelow in Hanley, 2009).

Znotrajmožganska oz. intracerebralna kap (ang. *intracerebral hemorrhage* [ICH]) je najpogostejša vrsta znotrajlobanjske krvavitve, pri kateri gre za spontano iztekanje krvi v notranjost možganov (Cordonnier, Demchuk, Ziai in Anderson, 2018). Posledično nastanejo resne poškodbe možganskega tkiva (Freeman in Aguilar, 2012). Tovrstna krvavitev tudi v 21. stoletju ostaja ena izmed težjih, za osebo najbolj uničujočih nevroloških bolezni, za katero znanost še ne pozna učinkovitega specifičnega zdravljenja (Cordonnier idr., 2018; Burns, Fisher in Cervantes-Arslanian, 2018; Sansing, 2016). Predstavlja približno 10 % vseh vrst kapi, pri čemer je za posameznika zagotovo najbolj uničujoča in onesposabljaljoča vrsta (Aminoff idr., 2015; Dastur in Yu, 2017). Običajno poškoduje globoke možganske strukture, kot so talamus in bazalni gangliji, krvavitev pa lahko nastane tudi v možganskem deblu (najpogosteje v ponsu), srednjih in malih možganih ter v možganskih režnjih (Alerhand in Lay, 2017; Aminoff idr., 2015; Qureshi idr., 2009). V splošnem lahko znotrajmožgansko krvavitev klasificiramo glede na vrsto etiologije, in sicer na primarno in sekundarno. Primarna se nanaša na krhkost sten arteriol, ki je posledica kronično povišanega krvnega tlaka ali cerebralne amiloidne angiopatije, sekundarna pa se nanaša na prirojene in pridobljene dejavnike. Primeri slednjih so motnje strjevanja krvi, strukturne spremembe, kot so arteriovenske malformacije oz. anevrizme, tumorji, cerebralni vaskulitis (vnetje sten možganskih žil), uporaba antikoagulacijskih in trombolitičnih zdravil, venska tromboza in zloraba drog (Dastur in Yu, 2017; Kramer, 2013). Primarne kapi lahko natančneje

klasificiramo še glede na lokacijo krvavitve, in sicer na lobarne (tj. znotraj lobusov) in nelobarne (tj. izven lobusov) ter supratentorialne in infratentorialne (Martini idr., 2012; Smith, Rosand in Greenberg, 2005).

Informacija o glavnem vzroku krvavitve pogosto razkriva mesto kapi. Povišan krvni tlak običajno povzroči krvavitev v predelu bazalnih ganglijev oz. v predelu globokih možganskih struktur (npr. talamus, možgansko deblo, mali možgani), amiloidna angiopatija in arteriovenska malformacija pa ponavadi povzročita kap v možganskih režnjih. Po drugi strani se hemoragična transformacija ishemične kapi vidi kot oteklina in hipodenzne spremembe v predelu srednje možganske arterije, v kateri je tudi mesto krvavitve, medtem ko znotrajmožganska krvavitev kot posledica tumorja nastane na stiku med belino in sivino. Sinusna tromboza pa običajno povzroči krvavitev v prečni in sredinski ravnini sinusov (Alerhand in Lay, 2017; Aminoff idr., 2015). Smiselno je poudariti, da ima resne in za osebo precej uničujoče posledice krvavitev na področju notranje možganske kapsule, ki povzroči takojšnje motorične, senzorične in vidne simptome na kontralateralni strani telesa. Po drugi strani pa je ena izmed bolj smrtonosnih oblik znotrajmožganskih kapi krvavitev v predelu ponsa, ki okvari funkcije možganskega debla in povzroči takojšnjo izgubo motoričnih in senzoričnih funkcij v vseh telesnih udih (Wilkinson in Lennox, 2005).

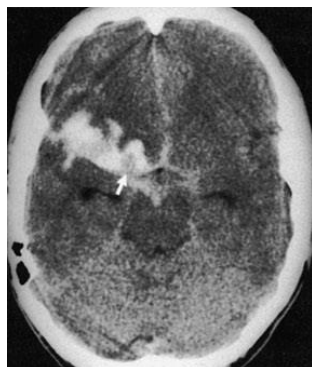
Klinični simptomi znotrajmožganske krvavitve se izražajo skladno z mestom krvavitve, v splošnem pa se poleg progresivnih žariščnih nevroloških deficitov pojavlja še močan glavobol, ki ga lahko spremljata bruhanje in otekanje slepe pege (papiloedem) (Wilkinson in Lennox, 2005). Poleg omenjenega se pri tej vrsti kapi pogosto pojavljata tudi okrnjena zavest in epileptični napadi (Cordonnier idr., 2018).

Najpogostejši dejavniki tveganja za znotrajmožgansko krvavitev so bolezenska stanja možganskega žilja, uživanje zdravil proti strjevanju krvi, povišan krvni tlak, etnična pripadnost (tovrstna krvavitev je pogostejša pri pripadnikih azijske populacije), starost, moški spol, uživanje prepovedanih drog, kajenje, prekomerno pitje alkohola, neprimerna dieta (uživanje velikih količin soli ter premalo sadja in zelenjave) in genski dejavniki, ki vplivajo predvsem na celovitost endotelija (npr. arteriovenske malformacije, anevrizme ipd.) (Alerhand in Lay, 2017; Cordonnier idr., 2018; Morotti in Goldstein, 2016).

Zdravljenje znotrajmožganske krvavitve je večplastno in zapleteno, saj je potrebno predvideti in upoštevati številne dejavnike, ki pomembno vplivajo na končno prognozo. V splošnem akutno zdravljenje poteka z zdravili za zniževanje krvnega tlaka; zdravili, ki izničijo učinke terapije proti strjevanju krvi (v kolikor je krvavitev posledica uživanja antikoagulantnih zdravil); hemostatičnimi zdravili, ki preprečujejo širjenje krvavitve in kirurško z izvedbo kraniotomije. Pomembno je poudariti, da je potrebno zdravljenje prilagoditi vsakemu bolniku posebej in da kirurško zdravljenje ni vedno optimalno. Na odločitev za slednje pomembno

vplivata predvsem mesto krvavitve in vrsta operativnega posega (Burns idr., 2018; Caceres in Goldstein, 2012; Cordonnier idr., 2018; Hemphill idr., 2015; Law, Appleton, Bath in Sprigg, 2017; Zebian in Critchley, 2015).

### 2.3.1.2 Subarahnoidna krvavitev



Slika 2.03. Aneurizmatska subarahnoidna krvavitev, prikazana s CT-jem (povzeto po Mumenthaler in Mattle, 2017).

Subarahnoidna krvavitev (ang. *subarachnoid hemorrhage* [SAH]) je vrsta znotrajlobanjske krvavitve, pri kateri pride do izlivanja krvi v subarahnoidni prostor, napolnjen z likvorjem oz. s cerebrospinalno tekočino (ang. *cerebrospinal fluid* [CSF]). Omenjeni prostor se nahaja med srednjo in notranjo možgansko ovojnico, in sicer med pajčevnico (lat. *arahnioidea*) ter žilnico (lat. *pia mater* oz. *pia*) (Long, Koyfman in Runyon, 2017). Gre za redkejšo vrsto kapi, saj predstavlja le približno 5 % vseh kapi, vendar pa se pogosteje pojavlja v zgodnji in srednji odraslosti, med 30. in 60. letom starosti, in je smrtna v kar 30–50 % vseh primerov (Feigin idr., 2009; van Gijn, Kerr in Rinkel, 2007; Kramer, 2013). V splošnem jo lahko opredelimo kot poškodbeno in kot spontano nepoškodbeno krvavitev, pri čemer lahko znotraj slednje govorimo o aneurizmatski in neaneurizmatski/perimezencefalni krvavitvi. Najpogostejši vzrok subarahnoidne krvavitve je travma oz. poškodba glave (Fischbein in Wijman, 2010; van Gijn idr., 2017; Macdonald in Schweizer, 2016).

Pri 70 % posameznikov s subarahnoidno krvavitvijo je eden izmed najizrazitejših simptomov nenaden pojav izjemno bolečega, običajno difuznega glavobola, pri katerem bolečina doseže svoj maksimum v časovnem okviru ene minute. Običajni spremljajoči simptomi so tudi trd vrat, slabost in bruhanje, preobčutljivost na svetlobo (fotofobija), prehodna kratkotrajna izguba zavesti (sinkopa) oz. spremenjeno stanje zavesti, ki se giblje od zmedenosti in zaspanosti do kome ter žariščne nevrološke okvare (Kramer, 2013; Long idr., 2017; Macdonald in Schweizer, 2016; Zebian in Critchley, 2015). V primeru aneurizme se ti simptomi začnejo izražati šele ob pritisku aneurizme na možganski živec, kadar pride do krvavitve v notranjost možganov ali pa v primeru žariščne ishemije, ki je posledica akutne vazokonstrikcije takoj po rupturi aneurizme. V tem primeru je diagnosticiranje subarahnoidne

krvavitve s pomočjo izražanja kliničnih znakov skoraj nemogoče, saj so ti zelo podobni tistim pri znotrajmožganski in ishemični kapi (van Gijn idr., 2007). Poleg omenjene simptomatike lahko pri tovrstni krvavitvi zasledimo še epileptične napade, paralize, povezane s poškodbami možganskih živcev, in spremembe vida (Fischbein in Wijman, 2010; Long idr., 2017).

Anevrizmatska subarahnoidna krvavitev predstavlja 85 % vseh tovrstnih netravnatskih krvavitev in je posledica rupture možganske anevrizme. Ta se nanaša na patološko razširitev stene možganske arterije. Vzrok njenega nastanka je lahko žilna bolezen ali pa izpostavljenost žilnim toksinom in infekcijam. Možganske anevrizme običajno niso dedne, temveč nastajajo v času posameznikovega življenja, pomembno pa je poudariti tudi to, da se jih večina nikoli ne pretrga – takšne so neme, asimptotske anevrizme (van Gijn idr., 2007; Long idr., 2007; Pinel in Barnes, 2018). Najpogostejši dejavnik, ki povzroči omenjeno vrsto subarahnoidne krvavitve, so vrečaste ali sakularne anevrizme, ki se tvorijo v predelu Willisovega kroga oz. na predelih, kjer se možganske arterije razvejajo (van Gijn idr. 2017). Običajno se anevrizmatsko subarahnoidno krvavitev zdravi z endovaskularno metodo ali pa kirurško. Izbira metode je v največji meri odvisna od lokacije, velikosti in oblike anevrizme, od pacientovega stanja in starosti ter od njegovih komorbidnih stanj (Fischbein in Wijman, 2010; Long idr., 2017; Macdonald in Schweizer, 2016). Endovaskularna tehnika ima boljšo prognozo in je za osebo manj invazivna, saj vključuje zapolnitev anevrizme s spiralami, medtem ko je kirurška tehnika invazivna metoda, pri kateri anevrizmo s pomočjo kirurške sponke mehanično odstranijo iz krvnega obtoka (Long idr., 2017; Zebian in Critchley, 2015).

Neavrizmatske oz. perimezencefalne subarahnoidne krvavitve predstavljajo 10 % vseh subarahnoidnih krvavitev. So razmeroma redke, s pomočjo angiografije pa jih lahko prepoznamo po njihovem specifičnem vzorcu (Long idr., 2017). Tovrstne krvavitve se pojavljajo v srednjih možganih, najpogosteje v perimezencefalnih cisternah pred možganskim deblom, pri čemer anevrizme na slikovnih metodah, kot sta angiografija z računalniško tomografijo ali pa magnetnoresonančna angiografija, niso vidne (Frol, 2013; van Gijn idr., 2007). V primerjavi z anevrizmatskimi krvavitvami ima ta oblika krvavitve ugodnejšo prognozo (Kramer, 2013; Macdonald in Schweizer, 2016). Njena etiologija je neznana, predpostavljajo pa, da h krvavitvi verjetno pripomore razpok vene v interpedunkularni ali prepontini cisterni možganskega debla (van Gijn idr., 2007).

Preostali 5% delež subarahnoidnih krvavitev lahko pripišemo neavrizmatskim subarahnoidnim krvavitvam različnih vzrokov (Macdonald in Schweizer, 2016). Najpogostejši vzrok teh so žilne malformacije (npr. možganska ali duralna arteriovenska malformacija), ki so odgovorne za 5 % neanevrizmatskih krvavitev in so pogostejše pri mlajših osebah. Običajno se namreč pojavljajo pri povprečni starosti 30 let (Zebian in Critchley, 2015). Preostale etiologije so lahko tudi disekcija arterije, anemija srpastih celic,

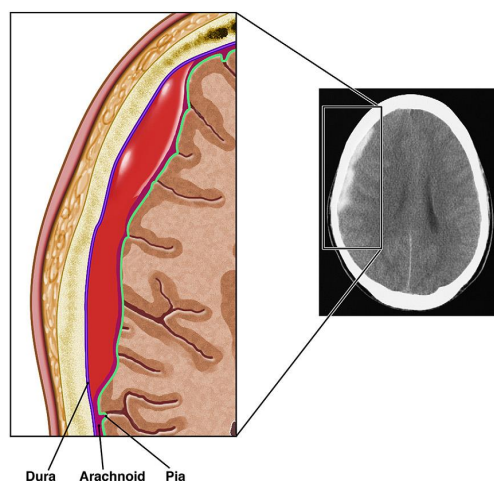


apopleksija hipofize, cerebralna amiloidna angiopatija, možganski tumor, uživanje kokaina ali amfetamina, cerebralna venska tromboza in drugo (Aminoff idr., 2015; Frol, 2013).

Dejavniki tveganja za subarahnoidno krvavitev so podobni tistim pri drugih oblikah možganskih krvavitev. V največji meri k povečanemu tveganju zanjo pripomorejo kajenje, povišan krvni tlak in prekomerno uživanje alkohola ter starost, ženski spol in etnična pripadnost (van Gijn idr., 2007; Kramer, 2013; Macdonald in Schweizer, 2016). Za njo v večji meri zbolevalo Japonci in prebivalci skandinavskih držav (de Rooij, Linn, van der Plas, Algra in Rinkel, 2007). Tveganje zviša tudi pretekla izkušnja s takšno obliko krvavitve ter pozitivna družinska anamneza, pri čemer posamezniki, pri katerih je subarahnoidna krvavitev prisotna v družini, za slednjo zbolijo mlajši kot posamezniki brez pozitivne družinske anamneze (Frol, 2013; van Gijn idr., 2007; Kramer, 2013; Macdonald in Schweizer, 2016).

Zdravljenje subarahnoidne krvavitve je, tako kot zdravljenje drugih oblik možganskih krvavitev, kompleksno. Glavni cilj zdravljenja je zniževanje krvnega tlaka, kirurška ali endovaskularna sanacija počene anevrizme ter preprečevanje vazospazma (patološkega krčenja sten možganskih žil) in drugih nevroloških ter internističnih zapletov (Aminoff idr., 2015; Frol, 2013; Wilkinson in Lennox, 2005).

### 2.3.1.3 Subduralna krvavitev



Slika 2.04. Subduralna krvavitev (povzeto po Freeman in Aguilar, 2012).

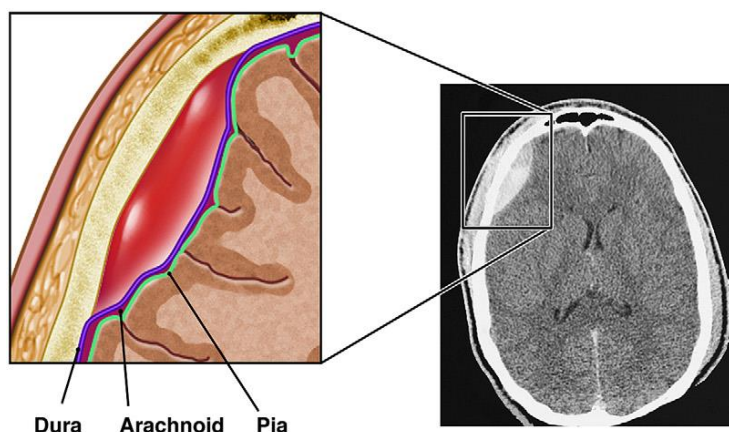
Subduralno krvavitev ali hematoma (ang. *subdural haematoma* [SH]) lahko opredelimo kot krvavitev v subduralni prostor, ki se nahaja med zunanjo in srednjo možgansko ovojnico, torej med trdo opno (lat. *dura mater/dura*) in pajčevnico (lat. *arahnioidea*) (Wilkinson in Lennox, 2005). Omenjena vrsta hematoma je kirurško odstranljiva, zaradi česar je hitra postavitev diagnoze ključnega pomena. Običajno je posledica hude poškodbe glave, lahko pa je tudi spontanega izvora. K slednjemu lahko pripomore uživanje antikoagulacijskih in

antiagregacijskih zdravil ter ruptura anevrizme, ki je locirana na steni žilnice, redkeje pa so vzrok krvavitev arteriovenske malformacije, žilni angiom, metastaze v trdi opni in nizek znotrajmožganski krvni tlak (Al-Mufti in Mayer, 2016). Subduralna krvavitev je pogostejša pri starejših posameznikih, kjer počasno propadanje možganskih celic oz. nevronov oslabi tudi možgansko žilje, zaradi česar to postane dovzetnejše za poškodbe in spontane rupture (Aminoff idr., 2015). V splošnem lahko glede na potek omenjenega nevrološkega stanja govorimo o akutnem, subakutnem in kroničnem hematomu (Mumenthaler in Mattle, 2017; Strojnik, 2003).

Akutni hematom je posledica hude poškodbe glave, pri kateri se primarno pojavljajo tudi znotrajmožganske krvavitve. Najznačilnejše lastnosti te oblike so hiter progresivni upad zavesti (v 25–50 % primerov se koma pojavi takoj ob poškodbi), postopna razširitev zenice na isti strani poškodbe (ipsilateralno) in delna ohromitev polovice telesa (hemipareza) na nasprotni strani poškodbe (kontralateralno) (Al-Mufti in Mayer, 2016; Mumenthaler in Mattle, 2017). Zanj je značilna visoka stopnja umrljivosti, v primeru preživetja pa resne telesne in nevropsihološke okvare. Akutno zdravljenje je izvedeno s pomočjo kraniotomije, ki je izvedena v najkrajšem možnem času od končno postavljene diferencialne diagnoze (Aminoff idr., 2015). V časovnem okviru štirih do 14 dni se okoli primarnega hematoma začne tvoriti membrana in tako se razvije subakutni hematom, ki se prav tako zdravi kirurško (Strojnik, 2003).

Kronično obliko subduralne krvavitve opredeljuje dejstvo, da se le-ta pojavi več mesecev (lahko tudi let) po blagi možganski poškodbi ali po blagem udarcu v glavo. Običajno se prvi znaki pričnejo izražati nekaj tednov po sprožilnem dogodku, pri čemer se pojavi izjemno boleč glavobol, nihajoče motnje zavesti in progresivna dremavost (somnialeca). Lahko se pojavi tudi blaga hemipareza. Pomembno je poudariti, da povišan znotrajlobanjski tlak ni običajen simptom te oblike subduralne krvavitve. Omenjeno stanje se zdravi kirurško, sam poseg pa je relativno kratek in preprost ter se pri kooperativnih pacientih izvaja pod lokalno anestezijo. Za tovrstno krvavitev prav tako niso značilne hujše zdravstvene posledice za posameznika (Mumenthaler in Mattle, 2017).

### 2.3.1.4 Epiduralna krvavitev



Slika 2.05. Epiduralna krvavitev (povzeto po Freeman in Aguilar, 2012).

Epiduralna krvavitev (ang. *epidural hemorrhage* [EH]) je običajno posledica poškodbe glave, natančneje, zloma temporoparietalnega dela lobanjskega svoda, pri čemer najpogosteje pride do raztrganja srednje meningealne arterije in redkeje do raztrganja srednje meningealne vene ali duralnega sinusa (Aminoff idr., 2015; Polanc, 2018). Sekundarno raztrganje arterije pripomore k obsežnejši in hitreje rastoči krvavitvi v primerjavi z raztrganjem vene (Heit, Iv in Wintermark, 2017). Pri raztrganju arterije posameznik običajno preide v stanje kome takoj po krvavitvi (Mumenthaler in Mattle, 2017). Epiduralna krvavitev predstavlja 2 % vseh primerov poškodb glave (Khairat in Waseem, 2018). Tovrstni hematoma je pogostejši pri mlajših aktivnih moških in redkejši pri starejših posameznikih, saj je pri slednjih dura čvrsto priraščena na lobanjo in posledično krvavitev težje odlušči omenjeno možgansko ovojnico od lobanje (Polanc, 2018). Kot pove že ime, je ta oblika krvavitve locirana v epiduralnem prostoru, tj. med lobanjsko kostjo (lat. *cranium*) in trdo možgansko ovojnico (lat. *dura mater*). Zaradi narave širitve jo s pomočjo slikovnih metod običajno prepoznamo po konveksnem videzu (Heit idr., 2017; Mumenthaler in Mattle, 2017). Ena izmed prepoznavnih lastnosti tovrstne krvavitve, ki se pojavlja samo v 25 % primerov, je tako imenovani lucidni interval. Pojavi se nekaj ur po nastanku krvavitve oz. nekaj ur pred nastopom kome. Opišemo ga lahko kot časovno obdobje, v katerem oseba ne deluje bolna oz. poškodovana. Temu nato sledijo vse izrazitejše motnje zavesti, pareza na nasprotni strani telesa, postopna razširitev zenice na isti strani poškodbe ter glavobol, bruhanje, epileptični napadi in nevrološki znaki (Aminoff idr., 2015; Polanc, 2018). V preostalih 75 % primerov tovrstnega hematoma je klinična slika nespecifična (Polanc, 2018). Zdravljenje epiduralne krvavitve je odvisno od narave krvavitve. V kolikor posameznik ne izkazuje motenj zavesti ali nevroloških okvar, zdravljenje poteka neoperativno, v primeru obsežnejše krvavitve pa se izvede kraniotomija (Mumenthaler in Mattle, 2017; Polanc, 2018). Pomembno je poudariti, da sta, v kolikor posameznik nima spremljajočih možganskih poškodb in je hematoma odstranjen pravočasno, prognoza in okrevanje zelo dobra (Mumenthaler in Mattle, 2017).

### 2.3.1.5 Znotrajventrikularna krvavitev



Slika 2.06. Znotrajventrikularna krvavitev (povzeto po Arboix, García-Eroles, Vicens, Oliveres in Massons, 2012).

Spontana intraventricularna krvavitev (ang. *intraventricular hemorrhage* [IVH]) je locirana v intraventricularnem prostoru in je posledica širitve znotrajmožganske ali subarahnoidne krvavitve oz. posledica iztekanja krvi iz lezije, ki se nahaja bodisi v okolici ventriklov bodisi na njihovi steni (Findlay, 2016; Zebian in Critchley, 2015). Opredelimo jo lahko kot primarno in sekundarno. Primarna oblika je redkejša in je posledica arteriovenske malformacije ali tumorja. 45 % vseh primerov intraventricularne krvavitve pa lahko opredelimo kot sekundarno obliko, za katero je glavni vzrok širjenje znotrajmožganske oz. subarahnoidne krvavitve (Dastur in Yu, 2017; Findlay, 2016). Simptomi primarne krvavitve se izražajo kot nenaden glavobol, bruhanje in včasih tudi spremenjeno duševno stanje (Arboix idr., 2012). Nevrološki žariščni simptomi so pri tej obliki minimalni oz. jih ni. Redkeje se lahko pojavi tudi generaliziran epileptični napad. Slednji je pogostejši simptom pri sekundarni krvavitvi, pri kateri se hkrati pojavljajo različni simptomi, ki so povezani z vrsto primarne krvavitve. Na značilnosti in jakost simptomov ter kliničnih znakov v največji meri vplivata lokacija krvavitve in njena velikost. Zdravljenje intraventricularne krvavitve je odvisno od vzroka zanjo (Findlay, 2016). Običajno zdravljenje se osredotoča na uravnavanje krvnega in znotrajlobanjskega pritiska ter na izboljšanje motnje strjevanja krvi (Hinson, Hanley in Ziai, 2010). Za preprečevanje hidrocefalusa (prekomernega kopičenja likvorja v možganih) se lahko izvede tudi kirurško vstavljanje drenaže v ventrikle (Findlay, 2016). Prognoza pri tovrstni krvavitvi je odvisna od različnih dejavnikov. Novejše raziskave kažejo, da ta ni nujno slaba, kot so verjeli v preteklosti. Tudi obsežne primarne krvavitve lahko namreč povezujemo z dobrim odzivanjem na zdravljenje in okrevanjem. Slabši izid je običajno prisoten pri sekundarnih oblikah krvavitve (Findlay, 2016; Hinson idr., 2010).

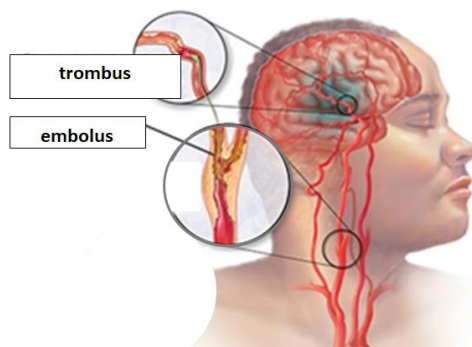
## 2.3.2 Ishemična kap

### 2.3.2.1 Opredelitev

Ishemično kap, pogosto imenovano tudi cerebralna ishemija, opredeljuje prekinjen oz. zmanjšan dotok krvi v posamezno možgansko področje, do katerega pride zaradi krvnega strdka v možganskih arterijah. Posledično nastanejo nepovratne ali delno povratne poškodbe nevronov (Mumenthaler in Mattle, 2017; Pinel in Barnes, 2018). Ishemična kap je najpogostejša izmed vseh vrst kapi, saj predstavlja približno 80–85 % vseh tovrstnih nevroloških stanj (Barthels in Das, 2018; Bruce, 2014; Cassella in Jagoda, 2017; Mumenthaler in Mattle, 2017). Glede na obseg lahko govorimo o žariščni (fokalni) in globalni ishemični kapi, pri čemer je ishemija pri prvi omejena na specifično možgansko področje, pri drugi pa na celotne možgane. Žariščna možganska ishemija je najpogosteje posledica ateroskleroze srednje cerebralne arterije, globalna pa je običajno posledica srčnega zastoja ali hipotenzije (izjemno nizkega krvnega tlaka) (Bruce, 2014; Patel, 2008).

### 2.3.2.2 Vrste ishemične kapi

Ishemična kap je lahko posledica bolezni oz. patologij, ki prizadenejo krvožilje (Aminoff idr., 2015). Kot posledica slednjih se oblikujejo krvni strdki, ki lahko zamašijo možganske žile. Poznamo dve vrsti strdkov, in sicer trombuse in emboluse. Oboji so lahko sestavljeni iz strjenih krvnih celic, maščobe, olja, plina, zračnega mehurčka, tumorskih celic, tujih snovi oz. telesc ali pa iz kombinacije naštetega. Glavna razlika med obema vrstama strdkov je ta, da trombus povzroči zamašitev žile na mestu nastanka (v primeru ishemične kapi je ta lociran v možganih), embolus pa je sistemskega izvora. To pomeni, da nastane kjerkoli v telesnem sistemu in se nato po krvi prenese od večjih k manjšim možganskim žilam, v katerih povzroči zamašitev (Pinel in Barnes, 2018). V splošnem je 25 % ishemičnih kapi kardioemboličnih (tj. embolus nastane v srcu), 25 % arteroemboličnih (tj. embolus je posledica bolezni velikih možganskih arterij) in 25 % lakunarnih (tj. embolus oz. trombus je posledica bolezni majhnih možganskih arterij oz. arteriol), preostalih 25 % te kapi pa je posledica drugih redkih vzrokov (Musuka idr., 2015).



Slika 2.07. Prikaz trombusa in embolusa (prirejeno po Mayo Clinic, 2019).

Ishemično kap lahko klasificiramo na dva načina, in sicer na osnovi specifičnega vzroka in na osnovi časovnega poteka kapi, pri čemer je opredelitev s pomočjo etiologije bolj definirana (Aminoff idr., 2015; Mumenthaler in Mattle, 2017). Možna pa je tudi klasifikacija kapi glede na lokacijo v možganih (Aminoff idr., 2015).

Glede na specifično etiologijo lahko omenjeno kap razdelimo v štiri različne skupine, in sicer na ishemično kap zaradi ateroskleroze in arterioskleroze, kardioembolizma in aortoembolizma, zaradi drugih redkih vzrokov ter na ishemično kap neznane etiologije (Mumenthaler in Mattle, 2017). Ateroskleroza in arterioskleroza sta kronični bolezni, ki ju opredeljuje zožanje sten oz. zamašitev arterij zaradi kopičenja maščobnih depozitov. Razlika med omenjenima boleznima je ta, da je ateroskleroza bolezen velikih arterij, arterioskleroza pa majhnih arterij, arteriol (Aminoff idr., 2015; Kolb in Whishaw, 2015). Obe bolezni lahko povzročita nastanek trombusa v možganih, motnjo v možganskem krvnem pretoku ali pa nastanek embolusa (Mumenthaler in Mattle, 2017). Arterijska zamašitev je najpogosteje posledica ateroskleroze karotidnih oz. vertebralnih arterij, v katerih se tvori embolus (arteroembolus), ki nato povzroči ishemični dogodek v možganih. Po drugi strani je pogost vzrok ishemične kapi tudi embolus, ki se tvori v srcu (kardioembolus) kot posledica srčnih bolezni, kot sta npr. atrijska fibrilacija in bolezen srčnih zaklopk (Musuka idr., 2015). Med redke vzroke omenjene vrste kapi sodijo migrena, venska oz. sinusna tromboza, arterijska disekcija, vazospazem (žilni krč), vaskulitis (vnetje majhnih žil), vaskulopatije (bolezni drobnega krvnega žilja), koagulopatije (motnje strjevanja krvi) itn. (Aminoff idr., 2015; Mumenthaler in Mattle, 2017). Ishemična kap neznane etiologije je najpogosteje posledica embolusa neznanega izvora (Musuka idr., 2015).

Izmed omenjenih vzrokov ishemične kapi je smiselno na kratko predstaviti migrensko ishemično kap, ki sicer sodi med redke oblike kapi. Kljub temu predstavlja pomemben odstotek ishemične kapi med mlajšo populacijo, saj je pogosta pri osebah mlajših od 40 oz. 45 let. Pogostejša je pri ženskah in kadilcih, glavni vzrok pojava pa je žilni krč (vazospazem), katerega etiologija še ni pojasnjena (Aminoff idr., 2015; Kolb in Whishaw, 2015). Običajno se izrazi kot prehodni ishemični napad, ki ga opredeljujejo različni nevrološki simptomi, kot so okrnjene zaznavne funkcije (predvsem vid), odrevenelost kože (običajno na rokah), oteženo gibanje in afazija. Simptomi so odvisni od predela okvare, najpogosteje pa se migrenska ishemična kap pojavi zaradi motenj v krvnem pretoku v posteriorni možganski arteriji (Kolb in Whishaw, 2015).

Na osnovi časovnega poteka lahko ishemično kap klasificiramo kot prehodni ishemični napad; povratni nevrološki ishemični deficit; kap v nastajanju oz. progresivno kap in zaključeno kap. Prehodni ishemični napad običajno traja od dveh do 15 minut oz. v nekaterih primerih en dan. Opredeljuje ga prehodna pojavitev akutnih nevroloških deficitov, ki sčasoma izzvenijo. Povratni nevrološki ishemični deficit običajno vztraja do enega tedna, zanj pa so

značilne manjše nevrološke okvare. Za kap v nastajanju oz. progresivno kap je značilno slabšanje simptomov od nastanka kapi. Nasprotno pa zaključena kap pomeni nastanek nepovratnih ali delno nepovratnih nevroloških okvar, ki se izrazijo ob nastanku ishemičnega dogodka (Mumenthaler in Mattle, 2017).

### 2.3.2.3 Dejavniki tveganja in simptomi

Dejavniki tveganja so podobni tistim pri možganski krvavitvi, in sicer sem spadajo kajenje, sladkorna bolezen, srčna kap, povišan krvni tlak, povečana koncentracija plazemskih lipidov, spalna apneja (motnja spanja, pri kateri prihaja do kratkotrajnih ponavljajočih se prekinitev dihanja), pozitivna družinska anamneza ateroskleroze, zgodovina srčnih oz. srčno-žilnih bolezni, starost in moški spol (Bogiatzi, Hackam, McLeod in Spence, 2014; Bruce, 2014; Wilkinson in Lennox, 2005).

Klinični znaki in simptomi se izražajo skladno z mestom nastanka kapi (Bruce, 2014). Najbolj prepoznavna lastnost slednje je nenaden pojav akutnih nevroloških deficitov (Musuka idr., 2015). V kolikor je kap locirana v levi hemisferi, se najpogosteje pojavljajo simptomi, kot so afazija, hemipareza na desni strani telesa in desna hemianopsija (oslabljen vid oz. slepota desne polovice vidnega polja). Nasprotno lahko pri kapi v desni hemisferi zasledimo zanemarjenje (ang. *neglect*) leve strani v prostoru, hemiparezo leve polovice telesa in hemianopsijo leve polovice vidnega polja. Pomembno je poudariti, da je 90 % vseh ishemičnih kapi lociranih supratentorialno (nad tentorijem), pri čemer se v tem primeru pojavljajo naslednji simptomi: nenadna enostranska otrplost oz. oslabljenost obraznih mišic, upad telesnih mišic ter mišic v rokah in nogah, zmedenost, otežen govor in oteženo razumevanje drugih, težave z vidom na enem ali obeh očesih, omotica ter težave s hojo oz. izguba ravnotežja in koordinacije (Bruce, 2014; Musuka idr., 2015). Kot spremljajoč simptom se sicer lahko pojavi tudi glavobol oz. boleči predeli na obrazu in vratu, vendar je ishemična kap običajno neboleča (Musuka idr., 2015; Bruce, 2014).

### 2.3.2.4 Zdravljenje in prognoza

Akutno zdravljenje ishemične kapi je v primerjavi z zdravljenjem možganskih krvavitev pogosto nekoliko lažje oz. imajo zdravniki na izbiro več različnih možnosti zdravljenja. Posledično je lahko izbira najučinkovitejše metode bolje prilagojena posameznikovim simptomom in komorbidnim stanjem (Cassella in Jagoda, 2017). Najpomembnejša dejavnika pri zdravljenju te kapi sta hitra prepoznavna vzroka in odprava strdka (Musuka idr., 2015). Izsledki kliničnih raziskav namreč kažejo, da odprava strdka v časovnem okviru štirih in pol ur po nastopu kapi pomembno zmanjša funkcionalno nezmožnost posameznika (Aminoff idr., 2015; Musuka idr., 2015). V kolikor je oseba v bolnišnično oskrbo pripeljana v prej omenjenem časovnem intervalu, se najpogosteje izvede trombolizo, katere glavni cilj je



raztopitev krvnega strdka, najpogosteje s pomočjo intravenozne oz. intraarterijske aplikacije rekombinantnega tkivnega aktivatorja plazminogena (ang. *recombinant tissue plasminogen activator* [rtPA]) (Xiong, Manwani in Fisher, 2018). Kasnejša uporaba rtPA-ja lahko privede do hemoragične transformacije kapi, ki pripomore k še večji poškodbi možganskega tkiva (Barthels in Das, 2018). V primeru večjega strdka ali zamujenega časovnega okvira se običajno izvede trombektomija oz. kirurška odstranitev nastalega strdka (Hacein-Bey, Heit in Konstas, 2018). Poleg omenjenega se sekundarno kot del zdravljenja običajno uporablja tudi antikoagulacijska (npr. varfarin, heparin) in antiagregacijska (npr. aspirin) zdravila ter statine, ki zmanjšajo tveganje za ponovitev kapi (Aminoff idr., 2015; Wilkinson in Lennox, 2005). Uporabljajo se tudi zdravila za zniževanje krvnega tlaka ter solne raztopine in steroidi za namen preprečevanja možganskega edema, tj. nabiranja CSF-ja v in okoli poškodovanega možganskega tkiva (Kolb in Whishaw, 2015).

Prognoza oz. dolgoročne posledice ishemične kapi so odvisne od mnogih dejavnikov. Med pomembnejše sodijo velikost, lokacija in vrsta kapi (Aminoff idr., 2015; Bruce, 2014). Prehodni ishemični napad povzroči bodisi manjšo možgansko poškodbo bodisi do nje sploh ne pride. Po drugi strani lahko hujša oblika ishemične kapi povzroči težave z govorom in razumevanjem le-tega, kognitivne težave in težave s koordinacijo. Pojavijo se lahko tudi bolečina, motnje čustvovanja oz. razpoloženja (npr. depresija) in delna paraliza (Bruce, 2014). Pomemben dejavnik, ki vpliva na izid po kapi, pa je zagotovo tudi pravilna izbira zdravljenja. Trombolizno zdravljenje pripomore k boljšemu funkcionalnemu okrevanju po kapi, medtem ko je pri večjih strdkih, tako v akutnem kot nekoliko zapoznelem časovnem intervalu, najučinkovitejša trombektomija (Xiong idr., 2018). Po drugi strani se pri prehodnem ishemičnem napadu pogosto uporablja zgolj medikamentozno zdravljenje in tromboliza velikokrat sploh ni potrebna (Aminoff idr., 2015).

## 2.4 OKREVANJE MOŽGANOV PO MOŽGANSKI KAPI

Možgani po možganski kapi okrevajo s pomočjo treh glavnih mehanizmov, in sicer preko regeneracije, s pomočjo nevroplastičnosti in preko adaptacije (Belagaje, 2017).

Mehanizem prilagoditve lahko opredelimo kot uporabo alternativnih telesnih gibanj oz. uporabo različnih pripomočkov, s katerimi skušamo nadomestiti zaradi kapi nastalo okvaro. Primera tovrstnega okrevanja sta npr. uporaba nedominantne roke pri hranjenju kot nadomestilo uporabe dominantne roke, ki je zaradi kapi omejeno gibna, ali pa npr. uporaba palice pri okrnjenem ravnotežju in težavah s telesno držo. Adaptacija je pomembna v procesu rehabilitacije, kljub temu pa je zaradi fenomena naučene neuporabe za posameznika lahko tudi škodljiva. Slednji se namreč nauči opravljati zaključene akcije in naloge na način, da zaobide uporabo poškodovanega uda, zaradi česar je okrevanje slednjega oteženo oz.



okrevanje ni učinkovito v tolikšni meri, kot bi lahko bilo (Belagaje, 2017; Warraich in Kleim, 2010).

Drugi izmed pomembnih mehanizmov okrevanja po kapi je regeneracija. Slednja se nanaša na proces ponovnega obraščanja in nadomeščanja poškodovanih nevronov, drugih možganskih celic in možganskih krogotokov. Sproži se sponatno ob poškodbi možganskega tkiva in pomembno pripomore k okrevanju ter nevroplastičnosti (Johansson, 2007; Pinel in Barnes, 2018; Quadrato, Elnaggar in Di Giovanni, 2014). Trenutno regeneracija ne predstavlja standardnega vidika zdravljenja možganske kapi, kljub temu pa novejši znanstveni izsledki nakazujejo potencial transplantacije eksogenih živčnih matičnih celic na poškodovana mesta ter potencial farmakološkega oz. genetskega moduliranja endogenih matičnih živčnih celic in nevrotrofičnih dejavnikov (Belagaje, 2017; Quadrato idr., 2014). Glavna vprašanja v povezavi z induciranjem in spodbujanjem regeneracije osrednjega živčnega sistema ostajajo vrsta, način dostave poškodovanemu tkivu, funkcionalna učinkovitost integracije in preživetje eksogeno vstavljenih celic oz. rastnih dejavnikov v obstoječa nevronska mrežja ter količina in dolgoročni učinki oz. varnost uporabe eksogenih matičnih celic ter rastnih dejavnikov (Quadrato idr., 2014; Cramer, 2018; Pinel in Barnes, 2018).

Tretji, zadnji izmed mehanizmov okrevanja, pa obsega plastičnost oz. nevroplastičnost, ki predstavlja glavni proces okrevanja možganov po poškodbah (Belagaje, 2017; Johansson, 2007). Vključuje vzpostavljanje novih nevronskih povezav, ki je odvisno od nevronske aktivnosti, in ojačanje sinaps (Hara, 2015). Omenjeni mehanizem je nekoliko podrobneje predstavljen v naslednjem podpoglavju magistrskega dela.

## **2.4.1 Nevroplastičnost**

### **2.4.1.1 Opredelitev**

Možganska/nevronska plastičnost oz. nevroplastičnost je sposobnost reorganizacije možganov kot odgovor na zunanje in notranje dražljaje. Vključuje mehanizme, ki pripomorejo k sposobnosti možganov, da se prilagodijo in reorganizirajo kot odziv na zahteve okolja, izkušnje in pridobivanje spretnosti (Johansson, 2007; Taupin, 2008). Pravzaprav gre za vse spremembe osrednjega živčnega sistema, ki potekajo skozi celotno posameznikovo življenje in so pomembno vključene v mehanizme staranja, prilagajanja na okolje in učenja (Nudo, 2006; Sale, Berardi in Maffei, 2009).

Sposobnost nevroplastičnosti je omejena, a ključnega pomena za možgane, saj omogoča spremembo njihove strukture in s tem tudi funkcije (Coleman idr., 2017; Pekna, Pekny in Nilsson, 2012; Rodríguez-González, Hurtado, Sobrino in Castillo, 2007). Na strukturni ravni jo opredeljujejo razraščanje oz. arborizacija dendritov in aksonov, število in velikost sinaps,

gostota receptorjev in dendritskih trnov ter v nekaterih možganskih regijah tudi število nevronov. Omenjeni strukturni sestavni deli plastičnosti nato skupaj določajo kompleksnost živčnih povezav oz. krogotokov in njihovo aktivnost. Na takšen način možganska plastičnost pripomore k učenju in navsezadnje tudi k okrevanju po izgubi možganskih struktur in funkcij (Rodríguez-González idr. 2007).

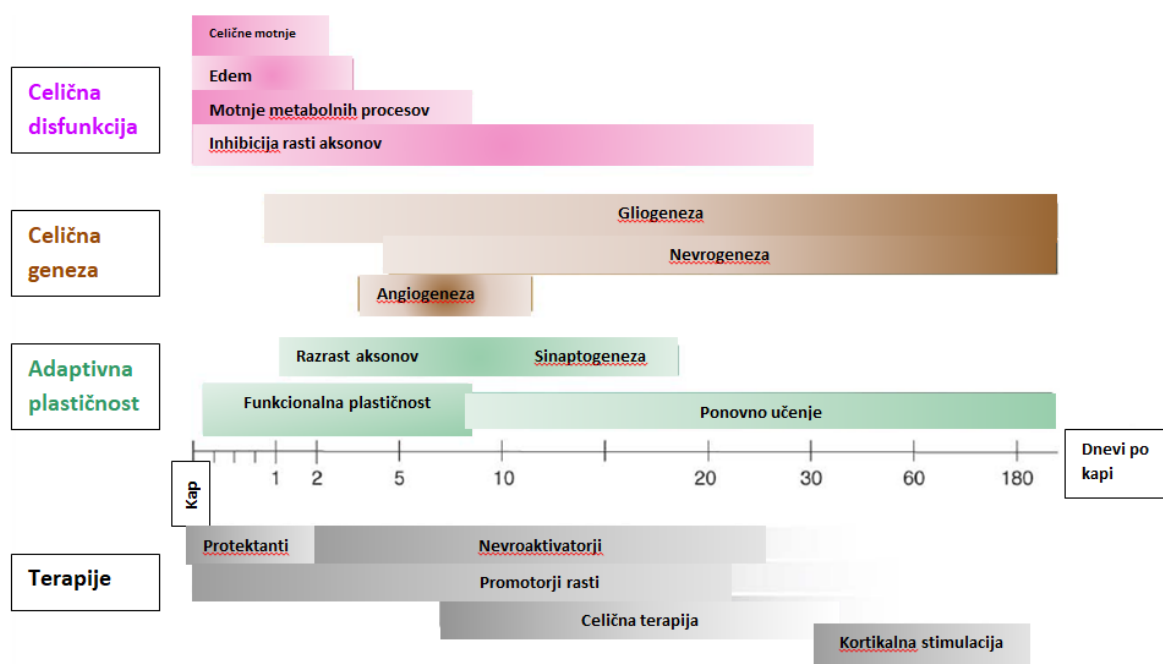
#### 2.4.1.2 Pomen nevroplastičnosti pri možganski kapi

Možganska kap je kompleksno nevrološko stanje, pri katerem pride do nastanka številnih strukturnih in funkcionalnih okvar oz. poškodb (Pinel in Barnes, 2018). Slednje nastanejo tako pri možganskih krvavitvah kot tudi pri ishemični kapi. Najpogostejši patofiziološki procesi, ki jih lahko zasledimo, so spremenjena anatomija zaradi razlite krvi (v primeru možganske krvavitve), citotoksičnost razlite krvi, hipermetabolizem, ekscitotoksičnost, širjenje vala depolarizacije nevronov, oksidativni stres, spremenjeno izražanje genov in vnetni procesi (Aronowski in Zhao, 2011; Catanese, Tarsia in Fisher, 2017; Rodríguez-González idr. 2007). Vsi izmed omenjenih patoloških mehanizmov pri kapi privedejo do nepovratnih poškodb možganskih struktur in funkcij ter vodijo v motnje delovanja krvno-možganske bariere, nastanek možganskega edema in v obsežno celično smrt (Aronowski in Zhao, 2011; Xing, Arai, Lo in Hommel, 2012).

Nevroplastičnost je ključnega pomena pri možganski kapi, saj predstavlja osnovo možganskih prilagoditvenih modifikacij, ki nastanejo kot odgovor na strukturne in funkcionalne poškodbe možganskega tkiva (Nudo, 2006). Plastičnost odraslih možganov omogočata dva sorodna oz. med seboj povezana dejavnika. Prvi je obstoj presentljivo velikega števila po možganih razpršenih in odvečnih nevronskih povezav, drugi dejavnik pa je sposobnost tvorjenja novih strukturnih in funkcionalnih nevronskih krogotokov med medsebojno povezanimi kortikalnimi možganskimi področji (Murphy in Corbet, 2009).

Nevroplastične spremembe po kapi lahko razdelimo v tri, do neke mere prekrivajoča se obdobja okrevanja, pri čemer ima vsako izmed njih svoje nevrobiološke značilnosti, ki jih lahko naslavljamo z ustreznimi specifičnimi intervencijami (Cassidy in Cramer, 2016; Cramer, 2018). Prvo obdobje sledi v prvih urah po nastanku krvavitve oz. kapi in vključuje reševanje poškodovanega tkiva s pomočjo vzpostavitve normalnega krvnega pretoka oz. s pomočjo spontanega nevroprotektivnih mehanizmov. Drugo obdobje sledi v naslednjih dneh oz. tednih po začetnem dogodku in vključuje spontane nevroplastične obnovitvene mehanizme, ki so v tem obdobju najbolj intenzivni (Cassidy in Cramer, 2016; Cramer, 2008; Hara, 2015). Tretje obdobje pa bi lahko poimenovali kronična faza obnovitve možganov, saj se v tem obdobju endogeni obnovitveni mehanizmi stabilizirajo, strukturne in funkcionalne modifikacije možganov pa so kljub temu še vedno možne (Cassidy in Cramer, 2016; Cramer 2018, Hara, 2015). S funkcionalnega vidika lahko prej omenjena obdobja razložimo tudi s

pomočjo prevladujočih mehanizmov. V prvem obdobju prihaja do povrnitve funkcij prostorsko oddaljenih in nepoškodovanih možganskih področij, ki so funkcionalno povezana s poškodovanim delom (ang. *reversal of diaschisis*). Gre za fenomen, ko poškodovani del možganov povzroči fiziološko neravnovesje in moteno delovanje sicer prostorsko oddaljenega in nepoškodovanega možganskega področja, ki pa je funkcionalno povezano s poškodovanim delom. V tem obdobju prihaja tudi do aktivacije celične geneze (nevrogeneza, gliogeneza, angiogeneza) in obnovitvenih celičnih mehanizmov (npr. aktivnosti rastnih dejavnikov). V drugem obdobju se začnejo spreminjati lastnosti obstoječih nevronskih poti, v tretjem pa nevroanatomska plastičnost omogoči oblikovanje novih funkcionalnih nevronskih povezav (Wieloch in Nikolich, 2006).



Slika 2.08. Pregled procesov in terapevtskih pristopov po kapi. Temnejša barva predstavlja maksimalno intenzivnost procesa. Z roza barvo so prikazani uničujoči celični procesi, z rjavo celična geneza, z zeleno procesi adaptivne plastičnosti in s črno terapevtski pristopi spodbujanja nevroprotekcije, regeneracije in plastičnosti (prirejeno po Wieloch in Nikolich, 2006).

Kompenzatorni mehanizmi po kapi se odražajo tudi v spontanem izboljšanju vedenjskega odziva, ki se pojavi v procesu nevrorehabilitacije. Spontani procesi nevroplastičnosti namreč povzročijo spremembe v aktivnosti nepoškodovanih bližnjih in oddaljenih kortikalnih ter subkortikalnih področjih, premike kortikalnih reprezentacijskih zemljevidov, spremembe v interakciji med možganskima hemisferama ter spremembe v funkcionalni in učinkovni oz. učinkovni možganski povezljivosti (Alia idr., 2017; Cramer 2018). V splošnem lahko govorimo o treh glavnih oblikah reorganizacije. Pojavi se povečana aktivnost v sekundarnih možganskih regijah, ki so oddaljene od poškodovanega področja, a so z njim povezane preko razpršenih nevronskih povezav; spremeni se premik znotrajhemisferne lateralizacije v smeri hemisfere, ki leži nasproti lezije; pride pa tudi do somatotopskih premikov znotraj nepoškodovanih kortikalnih področij (Alia idr., 2017; Cassidy in Cramer, 2016; Coleman idr.,

2017; Cramer, 2008; Pekna idr., 2012). Zanimivo pri tem je, da so omenjeni kompenzatorni mehanizmi koristnejši pri hujših strukturnih in funkcionalnih okvarah, medtem ko lahko pri manj resnih poškodbah ovirajo obnovitev izgubljene funkcije oz. strukture (Ward, Brown in Frackowiak, 2003). Izsledki raziskav namreč kažejo, da je proces nevrorehabilitacije učinkovitejši, v kolikor se spodbuja obnovitev in s tem povrnitev funkcije poškodovanega možganskega področja (Cassidy in Cramer, 2016).

#### 2.4.1.3 Moduliranje nevroplastičnosti

Okrevanje in nevrorehabilitacija sta medsebojno povezana procesa, ki ju naslavljamo v okviru različnih terapij po možganski kapi. Pri opredelitvi obstoječih metod oz. terapij je najprej potrebno razložiti pomembno razliko med pojmom okrevanje in nevrorehabilitacija. Prvi se nanaša na biološke in nevrološke spremembe, ki odražajo izboljšanje patoloških posledic oz. nevroplastične spremembe po kapi. Te spremembe se lahko odražajo v funkcionalnem okrevanju posameznika, lahko pa se nanašajo zgolj na vedenjsko kompenzacijo (Belagaje, 2017; Hylin, Kerr in Holden, 2017). Po drugi strani lahko nevrorehabilitacijo opredelimo nekoliko širše, saj je le-ta definirana kot kateri koli vidik skrbi za posameznika, katerega cilj je zmanjševanje nezmožnosti, nastale zaradi kapi, ter krepitev in spodbujanje posameznikovega sodelovanja in vključevanja v aktivnosti vsakdanjega življenja. Gre torej za proces, katerega glavni namen je preprečevanje slabšanja funkcije, izboljšanje le-te in doseganje najvišje možne stopnje posameznikove neodvisnosti znotraj omejitev, ki so posledica možganske kapi (Belagaje, 2017).

Skladno s prej omenjenim nekatere terapije naslavljajo proces okrevanja, posledično pa se jih začne izvrševati v okviru nekaj ur oz. dni po nastanku kapi, druge terapije pa naslavljajo proces rehabilitacije, zaradi česar se pričnejo izvajati v časovnem okviru nekaj tednov ali mesecev (lahko tudi let) po kapi (Cramer, 2018).

V splošnem poznamo farmakološke in nefarmakološke metode spodbujanja okrevanja in rehabilitacije. Med nefarmakološke lahko uvrščamo vse vrste terapij, ki uporabljajo različne tehnične pripomočke oz. vaje za krepitev poškodovanih funkcij. To so npr. možgansko-računalniški vmesniki (ang. *brain-computer interface* [BCI]), robotski pripomočki, različne fizioterapevtske vaje, govorna in jezikovna terapija, glasbena terapija, možganska stimulacija itn. (Belagaje, 2017; Cassidy in Cramer, 2016; Coleman idr., 2017; Cramer, 2018; Cramer in Riley, 2008). Med farmakološke metode uvrščamo uporabo različnih zdravil (npr. levodope, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* [SSRI]), vitamina B<sub>3</sub>, inhibitorjev holinesteraze itn.), rastnih dejavnikov (npr. BDNF-ja, eritropoetina, živčnega rastnega dejavnika idr.), terapije s celicami, genetsko manipuliranje ipd. Glavni namen tovrstnega zdravljenja je spodbujanje in krepitev spontanin obnovitvenih mehanizmov, ki se odvijajo v možganih po kapi. Pomembno je poudariti, da so

nekateri izmed omenjenih farmakoloških pristopov že uspešno uporabljani v klinični praksi, medtem ko so drugi še v fazi testiranja na živalskih modelih oz. v fazi kliničnega testiranja na ljudeh (Belagaje, 2017; Cramer, 2018; Cramer in Riley, 2008; Pekna idr., 2012).

Pri načrtovanju procesa okrevanja in nevrorehabilitacije se je potrebno zavedati dejavnikov, ki lahko imajo pomemben vpliv na učinkovitost terapij oz. imajo lahko celo negativen učinek na obnovo in izboljšanje izgubljenih funkcij. Slednjih je več, najpomembnejši med njimi pa so obseg oz. resnost in lokacija možganskih poškodb; depresija; komorbidni dejavniki; uporaba nekaterih zdravil, zlasti v akutni fazi po kapi (primeri takšnih zdravil so antipsihotiki, antiepileptiki in zdravila, ki učinkujejo na gama-aminobutanojsko kislino [GABA]); genetski dejavniki in starost posameznika (Belagaje, 2017; Cassidy in Cramer, 2016; Coleman, 2017; Viale, Catoira, Di Girolamo in González, 2017). Pomemben dejavnik, ki ga je potrebno upoštevati pri snovanju procesa okrevanja in rehabilitacije, je tudi časovni okvir uporabe terapevtskih metod. Izsledki raziskav, vezani na omenjeni problem, so nekoliko neskladni, vendar se večina strokovnjakov strinja, da je potrebno začetne terapije uvesti že v prvih 24 do 48 urah, pri čemer je potrebno intenzivnost posamezne terapije prilagoditi glede na posameznikovo zdravstveno stanje. Pomembno je poudariti tudi ugotovitev, da je lahko prezgodnja (prvih 24 ur po kapi) uporaba terapije škodljiva za posameznika. V splošnem se na začetku priporoča pogostejše, krajše in manj intenzivne terapije, ki se nato stopnjujejo skladno s stopnjo okrevanja po prvotni poškodbi (Belagaje, 2017; Cassidy in Cramer, 2016; Coleman, 2017). Pri načrtovanju rehabilitacije je smiselno upoštevati tudi dejstvo, da je spontano okrevanje na področju motorike najintenzivnejše prve tri mesece po kapi, medtem ko lahko pride do izboljšanja kognitivnih funkcij tudi kasneje v procesu nevrorehabilitacije. Prav tako osebe z blažjimi okvarami hitreje dosežejo okrevanje kot osebe s težjimi okvarami. Potrebno pa se je zavedati tudi dejstva, da lahko posameznik znotraj različnih nevroloških domen okreva različno hitro (Cramer, 2008).

## 3 NEVROTROFIČNI DEJAVNIK MOŽGANSKEGA IZVORA

### 3.1 OPREDELITEV

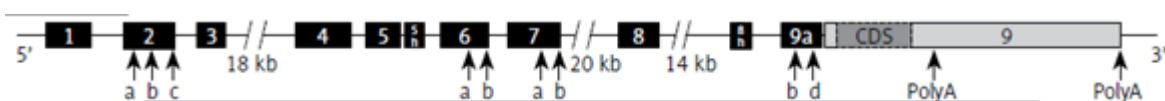
Nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (ang. *brain-derived neurotrophic factor* [BDNF]) je rastni dejavnik, ki izvira iz družine nevrotrofinov (Bathina in Das, 2015; Hempstead, 2015). Rastni dejavniki so celične beljakovine in polipeptidi, ki imajo ključno vlogo pri uravnavanju proliferacije in diferenciacije nevronov, kar pomeni, da pomembno vplivajo na razvoj, preživetje in delovanje nevronov (Gu, Ding, Yang, in Liu, 2015; Hillis, O'Dwyer in Gorman, 2015). S pojmom nevrotrofina natančneje opredeljujemo družino štirih visoko homolognih rastnih dejavnikov, med katere poleg BDNF-ja uvrščamo še živčni rastni dejavnik (ang. *nerve growth factor* [NGF]), nevrotrofin 3 (ang. *neurotrophin-3* [NT-3]), nevrotrofin 4/5 (ang. *neurotrophin-4/5* [NT-4/5]) in nevrotrofin 6 (ang. *neurotrophin-6* [NT-6]) (Bathina in Das, 2015; Gu idr., 2015; Hempstead, 2014; Ichim Tauszig-Delamasure in Mehlen, 2012). Med razvojem osrednjega in perifernega živčnega sistema je njihova primarna funkcija spodbujanje preživetja, diferenciacije in delovanja nevronov, kasneje, v odraslosti, pa imajo pomembno vlogo zlasti pri moduliranju sinaptične plastičnosti in pri zaščiti možganov, saj skrbijo za normalno funkcionalno delovanje možganov ter uravnavajo odzive živčnega sistema na poškodbe in bolezni (Hempstead, 2014).

BDNF je eden izmed najbolj raziskanih in razširjenih nevrotrofinov v sesalskih možganih (Cattaneo, Cattane, Begni, Pariante in Riva, 2016; Kowiański idr., 2018; Sasi, Vignoli, Canossa in Blum, 2017), mRNK za BDNF in beljakovina sama pa se nahajata v številnih področjih živčnega sistema, kot so olfaktorni bulbusi, hipokampus, bazalni gangliji, možganska skorja, hipotalamus, talamus, amigdala, srednji možgani, možgansko deblo in hrbtenjača, najdemo pa ju tudi drugod v človeškem telesu, in sicer v črevesju, skeletnih mišicah, vranici, priželjcu, trebušni slinavki, žlezah slinavkah, jetrih, maščobnih celicah, kostnem mozgu, želodcu, nadledvičnih žlezah, srcu, pljučih, sapniku, ledvicah in v moških (npr. testisi, prostata) ter ženskih (npr. placenta, maternica) spolnih organih (Bathina in Das, 2015; Marosi in Mattson, 2014; Pruunsild, Kazantseva, Aid, Palm in Timmusk, 2007; Sato, 2017; Uhlén idr., 2015). Funkcija BDNF-ja je v veliki meri odvisna od stopnje razvoja možganov ter od nevronske, glialne in žilne sestave možganskega tkiva (Kowiański idr., 2018). Med najpomembnejše naloge BDNF-ja sodijo nevro-, glio- in sinaptogeneza, nevroprotekcija, uravnavanje energijske homeostaze in moduliranje sinaptične plastičnosti, ki je ključnega pomena za kognicijo in spomin (Bathina in Das, 2014; Kowiański idr., 2018; Ling, Shrikhande in Pasinetti, 2009). Poleg tega ima omenjeni nevrotrofin pomembno vlogo tudi pri moduliranju imunskega odziva (Bathina in Das, 2014). Zaradi številnih funkcij, ki jih opravlja, lahko BDNF opredelimo kot ključni nevrotrofin, ki je pomemben pri razvoju in ohranjanju pravilnega delovanja človeških možganov (Park in Poo, 2013).

### 3.2 IZRAŽANJE GENA OZ. GENSKO PREPISOVANJE

Gen za BDNF so znanstveniki odkrili pri ribah (navadni cebrici, brancinu, napihovalki), žabah (navadni krempljarki), piščancih, miših, podganah, svinjah in ljudeh, pri čemer je potrebno poudariti, da ima zrela oblika BDNF-ja pri vseh živalskih vrstah identično aminokislinsko zaporedje (Kidane idr., 2009; Lu, Yang, Sun in Zhou, 2014; Yu idr., 2009; Tognoli idr., 2010). Pri človeku se BDNF prične izražati že v zgodnji embrionalni fazi, vrh doseže prvih nekaj let po rojstvu, ko je ekspresija precej poudarjena, nato pa se v odraslosti zmanjša (Lu idr., 2014; Wong, Webster, Cassano in Weickert, 2009). Med posameznikovim razvojem je izražanje omenjenega gena najintenzivnejše v hipokampusu in v možganski skorji (Lu idr., 2014; Sato, 2017).

Gen za humani BDNF je lociran na kromosomu 11, v regiji p13–14, in obsega približno 70 kilobaznih parov [kbp] (Lu idr., 2014; Pruunsild idr., 2007). Zgradba gena je kompleksna, saj ga sestavlja 11 eksonov (9+2: I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII in IX + Vh in VIIIh) in devet funkcionalnih tkivno specifičnih promotorskih regij oz. promotorjev, ki se nahajajo v zgornjih sekvencah eksonov I, II, III, IV, V, Vh, VI, VII in IXabcd. Izmed vseh eksonov je kodirajoč le 3' ekson oz. ekson IX, ki vsebuje 3' regijo s kodirno sekvenco oz. informacijo za zrelo obliko BDNF-ja (ang. *mature BDNF* [mBDNF]) (Pruunsild idr., 2007). Preostalih osem eksonov imenujemo 5' oz. nekodirajoči eksoni, ki kodirajo različne vrste informacijske ribonukleinske kisline (ang. *messenger RNA* [mRNK]) za prekuzorsko obliko BDNF-ja, tj. pronevrotrofin (pro-BDNF) (Binder in Scharfman, 2004; Cattaneo idr., 2016). Le-ti lahko z alternativnim izrezovanjem in spajanjem generirajo posamezno specifično različico prepisa, ki vsebuje skupno kodirno sekvenco s 3' kodirno regijo in tako predstavljajo startna mesta za aktivacijo transkripcije omenjenega nevrotrofina (Cattaneo idr., 2016).



Slika 3.01. Prikaz gena za humani BDNF (povzeto po Bathina in Das, 2015).

Gensko izražanje BDNF-ja je precej kompleksno in večplastno (Adachi, Numakawa, Richards, Nakajima in Kunugi, 2014). V veliki meri je uravnavano že na ravni samega genskega prepisovanja, saj je rezultat prepisa odvisen od aktivnosti različnih promotorjev, od alternativnih mest spajanja in razcepa eksonov, ki so odgovorni za nastanek med- in znotrajeksonskih vzorcev pri procesiranju RNK, ter od uporabe različnih alternativnih poliadenilacijskih mest (Liu idr., 2005; Pruunsild idr., 2007). Med pomembnejše regulatorje prepisa zagotovo sodijo prej omenjeni funkcionalni promotorji, ki se ločeno povezujejo z nekodirajočimi eksoni in za katere znanstveniki predpostavljajo, da uravnavajo aktivacijo prepisa, vezano na posamezno razvojno obdobje in vrsto celice oz. mesto prepisa (Pruunsild

idr., 2007). Poleg aktivnosti slednjih h kompleksni transkripcijski organizaciji pripomorejo tudi različna stabilnost mRNK-transkriptov za BDNF, različna subcelična lokacija bodisi mRNK-transkriptov za BDNF bodisi BDNF-beljakovine, aktivnost nekaterih živčnih prenašalcev (npr. glutamata) in nevronska aktivnost oz. depolarizacija nevronske membrane (Lu idr., 2014).

Pomembno vlogo pri izražanju BDNF-ja naj bi imel tudi protismeren BDNF (ang. *antisense BDNF* [anti-BDNF]) oz. gen za anti-BDNF in njegovi transkripti. Slednji je, tako kot gen za BDNF, lociran na kromosomu 11, le da se omenjeni gen prepíše iz nasprotnne smeri kot BDNF. Obsega približno 191 kbp in vsebuje deset eksonov. Prav tako vsebuje en funkcionalni promotor, ki se prepisuje v smeri 3' proti 5' na eksonu 1. Naloga anti-BDNF-ja je verjetno neposredno zaviranje prepisa oz. translacije BDNF-ja, uravnaval pa naj bi tudi spajanje primarnih transkriptov BDNF, tj. BDNF-pre-mRNA (Pruunsild idr., 2007). Predpostavljajo, da njegovi transkripti v tkivu in subceličnih regijah služijo kot protismerni regulatorji BDNF-transkriptov tipa 1, druga izmed predlaganih funkcij pa je neodvisno delovanje. To vključuje kodiranje kratkih peptidnih sekvenc, ki vsebujejo informacijo za nove funkcije (Liu idr., 2005).

Kompleksna zgradba gena za BDNF in zapleten mehanizem njegovega izražanja pripomoreta k nastanku 17 različnih mRNA-BDNF-transkriptov (Pruunsild idr., 2007). Slednje lahko na podlagi enega ali več dogodkov alternativnega izrezovanja in spajanja razdelimo na BDNF-kodirajoče transkripte tipa 1 ter na BDNF-nekodirajoče transkripte tipa 2 oz. anti-BDNF-transkripte. BDNF-kodirajoči transkripti tipa 1 nastanejo, kadar se transkripcija prične na enem izmed nekodirajočih eksonov, pri čemer se donorsko mesto nekodirajočega eksona spoji na akceptorsko mesto na kodirajočem IX eksonu pro-BDNF-ja. Rezultat tovrstnega procesiranja RNK je nastanek sedmih različnih razredov transkriptov (BDNF1, BDNF2A, BDNF2B, BDNF2C, BDNF3, BDNF4, BDNF5, BDNF6A, BDNF6B in BDNF7), ki v večini primerov kodirajo pro-BDNF. Omenjeno vrsto transkriptov najdemo tako v možganih (npr. v hipokampusu, možganski skorji in malih možganih) kot tudi v perifernem tkivu (npr. BDNF4 lahko najdemo v vranici, srcu, pljučih in pri moških v testisih, kjer se nahajata tudi BDNF1 in BDNF5). Nasprotno od prej omenjenih transkriptov so BDNF-nekodirajoči transkripti tipa 2 rezultat večih dogodkov alternativnega izrezovanja in spajanja na enem samem promotorju in so protismerni transkriptom tipa 1. Kot pove že njihovo poimenovanje, nekodirajoči transkripti ne kodirajo beljakovine. V splošnem jih lahko razdelimo v dva razreda, in sicer na transkripte BT1 in BT2: BT1A, BT1B, BT1C, BT2A, BT2B, BTC in BT2D. Transkripti tipa 2 se v največji meri izražajo v možganih, v perifernem tkivu pa je raven njihovega izražanja precej nižja; BT1B so znanstveniki sicer našli v ledvicah in prostati; BT1A v črevesju, levkocitih, jajčnikih, vranici, priželjcu in trebušni slinavki ter BT2A v testisih (Liu idr., 2005). V splošnem lahko visoke ravni anti-BDNF-mRNA najdemo v možganih, ledvicah, hrbtenjači



in testisih, nizke ravni pa v nadledvični žlezi, kostnem mozgu, trebušni slinavki, tankem črevesu, maternici in v nekaterih drugih tkivih (Pruunsild idr., 2007).

V splošnem izražanje gena za BDNF vzpodbudijo ekscitatorna sinaptična aktivnost ter določeni neuropeptidi in hormoni (Marosi in Mattson, 2014). Glutamat, ki se sprosti iz ekscitatornih sinaps, se veže na ionotropne receptorje za N-metil-D-aspartat [NMDA] in na receptorje za  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsko kislino [AMPA], ki so prisotni na postsinaptični membrani. Tovrstna vezava povzroči vdor natrijevih ( $\text{Na}^+$ ) in kalcijevih ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ionov ter aktivacijo kalcijevih ionskih kanalčkov. Kalcij zatem aktivira kalcij-kalmodulinsko proteinsko kinazo (CaMK), proteinsko kinazo C (PKC) in z mitogenom aktivirano proteinsko kinazo (MAPK), ki posledično inducirajo transkripcijske dejavnike (vezavne beljakovine odzivnega elementa za ciklični adenozinmonofosfat (CREB) in jedrni dejavnik za  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ )) za prepis gena za BDNF (Marini idr., 2007).

### 3.2.1 Polimorfizem gena za BDNF

Znanstveniki so pri raziskovanju gena za BDNF do sedaj odkrili številne polimorfizme. Največkrat so to enonukleotidne zamenjave (ang. *single nucleotide polymorphism* [SNP]), pri čemer je eden izmed najbolj preučevanih zagotovo Val66Met-SNP, poimenovan tudi G189A oz. rs6265 (Akbarian idr., 2017). Genski polimorfizmi so variacije v nukleotidnem zaporedju deoksiribonukleinske kisline (DNK), z relativno pogosto pojavnostjo v populaciji. Slednji ne povzročajo bolezni, lahko pa vplivajo na spremenjeno funkcijo bioloških sistemov (Stewart in Cramer, 2017).

Val66Met-BDNF-polimorfizem opredeljuje zamenjava nukleotida gvanina (G) z adeninom (A), do katere pride na 196. poziciji gena za BDNF (Anastasia idr., 2013; Goldberg, Curtis in Kleim, 2015). Natančneje, substitucija se zgodi v prodomeni gena za BDNF, torej v prodomeni pro-BDNF (Kotłęga, Peda, Zembroń-Łacny, Gołąb-Janowska in Nowack, 2017; Shimizu, Hashimoto in Iyo, 2004). Posledica omenjene zamenjave je aminokislinska substitucija na kodonu 66, in sicer aminokislino valin (Val) zamenja aminokislina metionin (Met) (Anastasia idr., 2013; Egan idr., 2003; Park idr., 2017; Shen idr., 2018). Omenjeni polimorfizem je bil odkrit nedolgo časa nazaj, prisoten pa naj bi bil le pri ljudeh (Anastasia idr., 2013; Balkaya in Cho, 2018). Velja za enega izmed pogostejših oz. bolj razširjenih BDNF-polimorfizmov v človeški populaciji, saj se v azijski populaciji pojavlja v 40–50 %, v kavkazijski populaciji pa v 25–32 % (Balkaya in Cho, 2018). Pomembno je poudariti, da o prisotnosti omenjenega polimorfizma pri posamezniku govorimo takrat, kadar ima ta prisotno eno oz. dve kopiji Met alela (Egan idr., 2003). Alelna frekvenca Val/Met se pojavlja v 20–30 % kavkazijske populacije, medtem ko je alelna frekvenca Met/Met redkejša in se v splošni populaciji pojavlja le v 4 % (Shimizu idr., 2004).

Rezultat dotičnega SNP-ja je spremenjena struktura prodomene pro-BDNF, zaradi česar pride do spremenjenega transporta in od aktivnosti odvisnega sproščanja BDNF-ja (ang. *activity-dependent secretion of BDNF*) (Egan idr., 2003; Mizui, Ohira in Kojima, 2017). Različici Val/Met in Met/Met povezujemo z večjo dovzetnostjo, z višjo incidenco in s slabšimi kliničnimi značilnostmi pri številnih psihiatričnih in nevrodegenerativnih boleznih, pri katerih je delovanje BDNF-ja okrnjeno oz. moteno (Shen idr., 2018). Novejše raziskave potrjujejo vedno večji pomen omenjenega SNP-ja tudi pri procesu okrevanja po možganski kapi, saj naj bi ta pomembno vplival na možgansko plastičnost (Balkaya in Cho, 2018; Di Pino idr., 2015; Park idr., 2017). Alel Met naj bi pripomogel k zmanjšanemu sproščanju BDNF-ja in k utišanju kortikalne plastičnosti (Balkaya in Cho, 2018).

Izsledki dosedanjih raziskav konsistentno poročajo o povezavi Met alela s slabšim izidom in prognozo po možganski kapi (de Boer idr., 2017; Goldberg idr., 2015; Kotlęga idr., 2017; Siironen idr., 2007). Omenjeni alel se namreč povezuje z zmanjšano stopnjo učenja in s splošno zmanjšano sposobnostjo možganske plastičnosti (de Boer idr., 2017; Di Lazzaro idr., 2015; Stewart in Cramer, 2017). Potrebno je poudariti, da naj bi bile te razlike med aleli in njihovimi povezavami z okrevanjem po kapi opazne zgolj v zgodnjih oz. akutnih fazah okrevanja po kapi, kasneje pa naj bi izginile oz. so precej dvoumne (Balkaya in Cho, 2018). Na podlagi izsledkov različnih raziskav lahko sklepamo, da bi BDNF-Val66Met-SNP poleg številnih drugih dejavnikov (npr. resnosti poškodbe, vrste in mesta kapi ipd.) lahko pomembno prispeval k razlikam pri okrevanju po možganski kapi. Kljub temu je potrebno v skladu z objektivnim pristopom k pregledu tovrstnih raziskav poudariti, da imajo dosedanje študije tudi številne omejitve, med katere zagotovo sodijo majhen vzorec, suboptimalni protokoli ipd (Balkaya in Cho, 2018; Goldberg idr., 2015; Shen idr., 2018; Stewart in Cramer, 2017). Posledično lahko, kljub prevladujočim izsledkom v znanstveni literaturi, ki kažejo, da omenjeni polimorfizem vpliva na izid in proces okrevanja po možganski kapi, naletimo tudi na raziskave, ki vpliva ne potrjujejo (Stewart in Cramer, 2017).

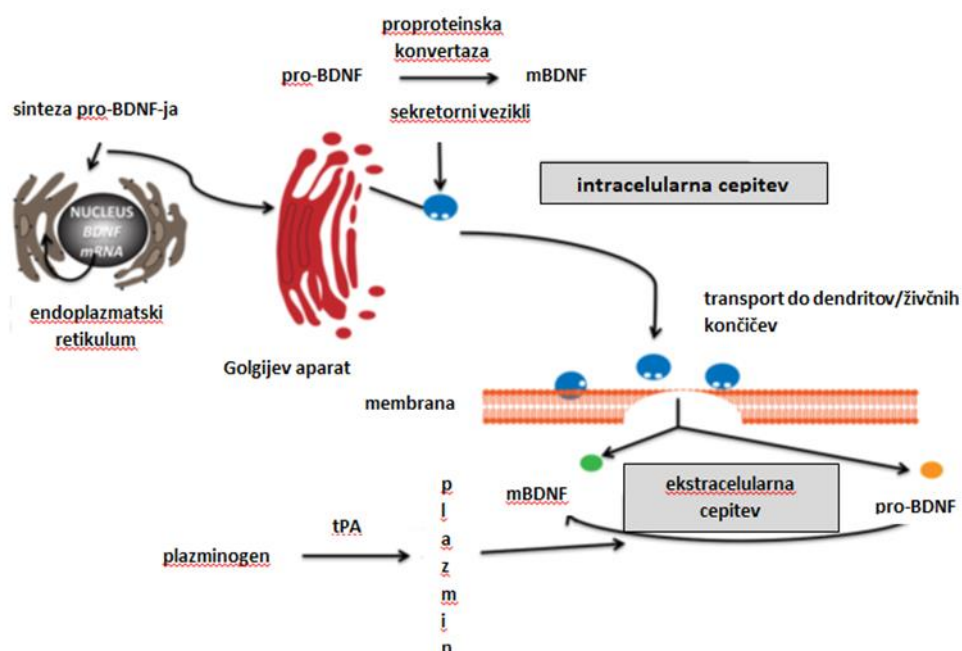
### 3.3 SINTEZA, TRANSPORT, SPROŠČANJE IN MEHANIZEM DELOVANJA

#### 3.3.1 Sinteza

Sinteza in zorenje v delu predstavljenega nevrotrofina je kompleksen, večstopenjski proces, v okviru katerega nastanejo različne prekursorske oblike beljakovine (Kowiański idr., 2018). Prvotno se BDNF sintetizira v zrnatem endoplazmatskem retikulumu, in sicer v obliki prekursorja prepronevrotrofina (prepro-BDNF), ki vsebuje pro-regijo s signalno sekvenco. Slednja se na poti do Golgijevega aparata odcepi in tako nastane prekursorska oblika, pro-BDNF, ki obsega 32 kilodaltonov [kDa] (Foltran in Diaz, 2016). Ta vključuje prodomeno z N-koncem, ki je sestavljena iz 129 aminokislin, in zrelo domeno s C-koncem, ki jo tvori 118 aminokislin. Domeni predstavljata ločeni ligandski mesti (Hempstead, 2015), pri čemer naj bi zrela domena imela nevroprotektivno vlogo, funkcija prodomene pa še ni povsem pojasnjena

(Lim, Reighard in Crowther, 2015). Obe naj bi bili pomembni pri razvrščanju BDNF-ja za transport, zlasti v interakciji z receptorjem sortilinom (SORT1) in encimom karboksipeptidazo E, pri čemer prodomena verjetno v večji meri vsebuje informacijo za transport in proteolitsko cepitev pro-BDNF-ja (Lessmann in Brigadski, 2009; Reichardt, 2006).

Ob nastanku se pro-BDNF transportira v trans-Golgijevo omrežje, kjer se zapakira v transportne sekretijske vezikle (Lu idr., 2014). Ta proces je odvisen od informacije, kodirane v prodomeni, ki določa pakiranje BDNF-ja v dve različni vrsti transportnih veziklov, tj. v vezikle neregulirane poti sproščanja ali v sekretijske vezikle regulirane poti sproščanja (Lessmann in Brigadski, 2009). Pri sami sintezi mBDNF-ja je potrebno poudariti, da lahko pretvorba pro-BDNF-ja v zrelo različico beljakovine poteka bodisi znotrajcelično bodisi zunajcelično (Kowiański idr., 2018; Lu idr., 2014). Znotrajcelična oz. intracelularna cepitev pro-BDNF-ja v mBDNF poteka v znotrajceličnih veziklih v trans-Golgijevem omrežju, kar omogoča transport omenjenega nevrotrofina v aksonske končiče in posledično sprostitvev v zunajcelični prostor preko presinaptične membrane (Kowiański idr., 2018). V tem primeru procesiranje BDNF-ja vršijo znotrajcelične proteaze in proproteinske konvertaze (npr. furin) v nezrelih sekretornih veziklih (Kowiański idr., 2018; Lu idr., 2014). Posledica takšne poti pretvorbe je izločanje tako propeptidnih izoform kot mBDNF-izoform v zunajcelični prostor (Kowiański idr., 2018). Po drugi strani k zunajcelični oz. ekstracelularni pretvorbi v veziklih, namenjenih spontani sprostitvi BDNF-ja, pripomorejo matriksne metaloproteinaze 2 oz. 9 in ekstracelularne proteaze ter tkivni aktivator plazminogena (tPA), ki z aktivacijo encima plazmina sproži cepitev pro-BDNF-ja v mBDNF (Lessmann in Brigadski, 2009; Lu, idr., 2014; Kowiański idr., 2018).



Slika 3.02. Shematski prikaz sinteze in cepitve BDNF-ja (prirejeno po Marosi in Mattson, 2014).

Rezultat tovrstnega načina procesiranja BDNF-ja je nastanek številnih različnih funkcionalno učinkovitih izoform pro- in mBDNF-ja v zunajceličnem prostoru (Kowiański idr., 2018). Prvi ima namreč znotraj celice tri različne usode: (1) lahko se znotrajcelično razcepi in sprosti kot mBDNF, (2) lahko se izloči kot pro-BDNF, ki je deležen zunajcelične cepitve in (3) iz celice se lahko sprosti kot pro-BDNF brez nadaljnjih modifikacij (Foltran in Diaz, 2016).

### 3.3.2 Transport

Poleg zapletenega izražanja in procesiranja je za BDNF značilen tudi dvosmerni transport, ki je ključen za trofično uravnavanje preživetja nevronov, za njihovo diferenciacijo in morfologijo, za sinaptično plastičnost in za ekscitatorni živčni prenos (Lu idr., 2014). V nevroznanosti je dlje časa prevladovala nevrotrofična hipoteza, ki predpostavlja retrogradni aksonski transport nevrotrofinov. To pomeni, da se le-ti sintetizirajo v perifernih tarčnih strukturah, nato pa jih živčni končiči privzamejo in retrogradno dovedejo do telesa nevrona (some), kjer izrazijo svojo biološko funkcijo preko aktivacije in vezave na specifične receptorje (Harrington in Ginty, 2013). Predstavljena hipoteza sicer ni povsem napačna, je pa delno pomanjkljiva za BDNF, za katerega so raziskave dokazale tudi obstoj anterogradnega aksonskega transporta (Binder in Scharfman, 2004; Ito in Enomoto, 2016; Lu idr., 2014). Gre za transport v smeri od some presinaptične celice do živčnih končičev oz. sinaptičnih ter zunajsinaptičnih struktur, kjer se BDNF shrani v transportnih jedrnih veziklih (Lu, idr., 2014; Sasi idr., 2017; Vaegter idr., 2011). Medtem ko se retrogradnemu transportu pripisuje predvsem fiziološki pomen pri razvoju nevronov in pri preprečevanju nevronske degeneracije, pomembnost anterogradnega transporta še ni povsem pojasnjena (Harrington in Ginty, 2013; Ito in Enomoto, 2016; Vaegter idr., 2011). Raziskave sicer kažejo, da je anterogradni transport prevladujoči način prenašanja BDNF-ja (Lu idr., 2014).

Mehanizem transporta je zaradi majhne količine endogenega BDNF-ja zelo težko preučevati, kljub temu pa so znanstveniki do sedaj uspeli prepoznati nekaj dejavnikov, ki pomembno vplivajo na prenos in procesiranje BDNF-ja (Lu idr., 2014). Slednji so t.i. beljakovina HAP1 (ang. *Huntingtin-associated protein 1*), receptor sortilin in polimorfizem Val66Met na genu za BDNF (Lu idr., 2014; Wu, Fan, Li, Li in Zhou, 2010).

HAP1 je citoplazemska beljakovina in vezavni partner beljakovine Htt (ang. *Huntingtin protein*) (Lu idr., 2014). Preko interakcije s prodomeno pro-BDNF je pomembno vključena v anterogradni aksonski transport in v od aktivnosti odvisno sproščanje BDNF (Lim idr., 2018; Lu idr., 2014; Wu idr., 2010). Odvečne poliglutaminske ponovitve v beljakovini Htt ali delecija HAP1 (Lu idr., 2014) pripomorejo k zmanjšani interakciji med HAP1 in pro-BDNF-jem ter posledično k okrnjenemu sproščanju in transportu BDNF-ja (Wu idr., 2010). Poleg omenjenega HAP1 izkazuje tudi ključno vlogo pri endocitozi BDNF-ja in njegovih

receptorjev, s čimer verjetno spodbuja preživetje nevronov in njihovo proliferacijo (Lim idr., 2018).

SORT1 je drugi izmed pomembnih dejavnikov, ki vplivajo na transport BDNF-ja (Vaegter idr., 2011). Uvrščamo ga v družino receptorjev Vps10p (ang. *Vps10p domain receptor family*). V veliki meri se izraža v možganski skorji in hipokampusu ter lahko deluje kot receptor na celični površini, in sicer za pronevrotrofine, nevrotenzin in za lipoproteinsko lipazo (Lu idr., 2014). Je znotrajcelični šaperon, ki se veže na prodromo pro-BDNF in tako pripomore k sortiranju BDNF-ja za transport v regulirano sekretorno pot (Chen idr., 2005; Evans idr., 2011). Svojo funkcijo izraža tudi preko kompleksa, ki ga v nevronih tvori skupaj z beljakovino HAP1 in prodromo pro-BDNF. Pravilno delujoč kompleks domnevno spodbuja cepitev furina in s tem pretvorbo pronevrotrofina v zrel BDNF, njegova okvara pa pripomore k neučinkovitemu transportu pro-BDNF-veziklov ter posledično k okrnjenemu izločanju pro-BDNF-ja. Pomen SORT1 v kompleksu se kaže predvsem v zaščiti le-tega pred proteolitsko razgradnjo. Izsledki raziskav namreč kažejo, da je v primeru njegovega pomanjkanja kompleks bolj izpostavljen proteosomu in je posledično lažje razgrajen (Yang, Lim, Li, Zhong in Zhou, 2011).

Zadnji, tretji izmed ključnih dejavnikov pri transportu BDNF-ja, pa predstavlja v delu že omenjeni polimorfizem Val66Met na genu za BDNF, kjer za različico Met velja, da je povezana s pomembno manj transporta in od aktivnosti odvisnega izločanja BDNF-ja (Lu idr., 2014; Wu idr., 2010). Povezava med različico Met in manj učinkovitim transportom se najverjetneje odraža v okvarjeni interakciji med BDNF-jem in SORT1 (Chen idr., 2005; Lu idr., 2014). Različica Met namreč pripomore k spodbujanju vezave prodrome pro-BDNF z mBDNF-jem namesto s SORT1 (Chen idr., 2005). Slednja sicer ne vpliva na sposobnost vezave mBDNF-ja z BDNF-receptorji TrkB (Egan idr., 2003), temveč povzroči spremembe v zvijanju prodrome pro-BDNF, ki se odraža v moteni vezavi s SORT1 (Anastasia idr., 2013; Chen idr., 2004). Po drugi strani pa metionin prispeva k neučinkovitemu pakiranju BDNF-ja v sekretorne vezikle, kar se posledično kaže v pomanjkljivem od aktivnosti odvisnem izločanju BDNF-beljakovine (Chen idr., 2004). Pomembno je poudariti, da neregulirana pot izločanja BDNF-ja kljub prisotnosti omenjenega polimorfizma ostaja nemotena; do 30 % se pomembno zmanjša izključno od aktivnosti odvisno sproščanje BDNF-ja (Egan idr., 2003).

### **3.3.3 Sproščanje in mehanizem delovanja**

#### **3.3.3.1 Sproščanje**

BDNF se lahko sprošča s pomočjo eksocitoze, in sicer preko dveh različnih, med seboj neodvisnih poteh. Slednji sta regulirana in neregulirana (spontana oz. konstitutivna pot). Regulirana pot poteka z od kalcija odvisno eksocitozo sekrecijskih veziklov, neregulirana pot

pa vključuje različne transportne vezikle, ki ob dosegu plazemske membrane samodejno sprostijo BDNF v zunajcelični prostor (Lessmann in Brigadski, 2009; Lu idr., 2014; Sato, 2017). Kljub obstoju dveh različnih poti sproščanja se BDNF v večji meri sprošča preko regulirane poti. To je posebnost omenjenega nevrotrorfina, saj je za preostale nevrotrorfine značilno zlasti sproščanje preko neregulirane poti (Sato, 2017). V splošnem se BDNF sprošča tako v obliki pro-BDNF kot tudi mBDNF, pri čemer je potrebno poudariti, da je razmerje med obema oblikama odvisno od razvoja možganov. Koncentracije pro-BDNF-ja so najvišje v zgodnjem postnatalnem obdobju, v odraslosti pa so prisotne višje koncentracije mBDNF-ja (Yang idr., 2014). Posledično je pro-BDNF pomemben modulator možganskih funkcij, zlasti med možganskim razvojem, mBDNF pa je pomemben zlasti pri procesih, ki se odvijajo v odraslih možganih, tj. pri zaščiti nevronov in pri sinaptični plastičnosti (Kowiański idr., 2018).

Temeljna razlika med obema načinoma sproščanja BDNF-ja je ta, da je neregulirana pot neodvisna od nevrnske aktivnosti in za iniciacijo sproščanja ne potrebuje predhodnega dražljaja. Regulirana pot pa je odvisna od aktivnosti in za aktivacijo sproščanja potrebuje sprožilni dražljaj v obliki električne aktivnosti oz. depolarizacije nevrona (Edelmann, Lessmann in Brigadski, 2013; Lessmann in Brigadski, 2009). Druga izmed razlik je ta, da se BDNF na neregulirani način sprošča tako v živčnih kot tudi neživčnih celicah, na regulirani način pa se sprošča izključno v nevronih (Mowla idr., 2001). Neregulirana pot zagotavlja stalno zalogo zunajceličnega BDNF-ja neodvisno od znotrajcelične komunikacije in posledično uravnava osnovno koncentracijo omenjenega nevrotrorfina v zunajceličnem prostoru, regulirana pot sproščanja pa omogoča omenjenemu nevrotrofinu nadzor sinaptične učinkovitosti v hitrem časovnem obdobju in v odvisnosti od vhodnih informacij oz. dražljajev (Lessmann in Brigadski, 2009).

Sproščanje BDNF-ja aktivirajo različni dražljaji, kot so različni vzorci električne aktivnosti nevronov, številni živčni prenašalci (npr. glutamat), druge snovi (npr. povečana koncentracija kalija v zunajceličnem prostoru) in aktivacija različnih receptorjev (npr. receptorji, povezani z G-proteini, kot sta npr. metabotropni glutamatni receptor (mGluR) in metabotropni GABA<sub>B</sub> receptor; receptor tirozinske kinaze itn.). Posledično predhodno omenjeni dejavniki pripomorejo h kopičenju BDNF-ja v zunajceličnem prostoru (Edelmann idr., 2013).

Mehanizmi regulirane poti sproščanja BDNF-ja vključujejo aktivacijo eksocitoze na dva različna načina. Prvi obsega vdor kalcija bodisi skozi ionotropne glutamatne NMDA-receptorje bodisi skozi metabotropne glutamatne AMPA-receptorje oz. skozi napetostno odvisne kalcijeve kanalčke, drugi pa vključuje aktivacijo eksocitoze preko aktivacije natrijevih ionskih kanalčkov, ki povzročijo kasnejši vdor kalcija skozi kalcijeve kanalčke tipa N. Mehanizem neregulirane poti sproščanja BDNF-ja po drugi strani vključuje aktivacijo eksocitoze, ki je neodvisna od vdora kalcijevih ionov. Tovrstni mehanizem deluje preko

vezave glutamata na metabotropne glutamatne receptorje tipa I (mGluRI), ki posledično aktivirajo encim fosfolipazo C (PLC) in inozitol trifosfatni receptor (InsP3R). Slednja nato pripomoreta k sproščanju kalcija iz znotrajceličnih zalog (Blum in Konnerth, 2005).

Poleg mehanizma eksocitoze se BDNF lahko sprošča tudi preko neposredne povezave s polisialično kislino (PolySia), ki se povezuje z Ig5-domeno nevrnalne celične adhezijske molekule (NCAM) (Sato, 2017). PolySia-NCAM povezava je v največji meri izražena v možganih embrija, v odraslosti pa večina verig PolySia na NCAM-u izgine. Kasneje v razvoju je kljub omenjenemu izražanje omenjene kisline prisotno v izoliranih možganskih regijah, kjer potekata živčno moduliranje in nevrogeneza celo življenje. Takšna področja so hipokampus, olfaktorni bulbusi, amigdala, prefrontalni korteks in hipotalamus (Rutishauser, 2008). PolySia ima več funkcij, saj uravnava povezave med celičnimi adhezijskimi molekulami in celicami, hkrati pa velja tudi za biomarker nevrogeneze v odraslosti. Njena vloga v nevrogenezi odraslih možganov sicer še ni povsem pojasnjena. Dosedanje raziskave kažejo, da je BDNF, ki je povezan s PolySio, domnevno vpleten v popraviljanje okrnjenega dolgotrajnega sinaptičnega ojačanja v CA1-regiji hipokampusa. Omenjena kislina se neposredno povezuje tudi s preostalimi živčno aktivnimi molekulami, ki so pomembno vključene v številne živčne molekularne procese; vključena je v mehanizme zunajceličnega procesiranja pro-BDNF-ja v mBDNF in je hkrati prisotna tudi v mikrogliji (Sato, 2017).

### 3.3.3.2 Mehanizem delovanja

BDNF izraža svoje učinke s pomočjo signaliziranja preko vezave na dve vrsti transmembranskih receptorjev, ki se nahajajo na celični površini (Hempstead, 2014). Gre za receptorje tropomiozin kinaze B (TrkB) in nevrotrofične receptorje p75 (p75NTR) oz. nizkoafinitetni receptor živčnega rastnega dejavnika (ang. *low-affinity nerve growth factor receptor* [LNGFR]). Za TrkB je značilno, da se z visoko afiniteto specifično vežejo le z BDNF-jem, za p75NTR pa je značilno, da se z nizko afiniteto povezujejo z vsemi nevrotrofini (Sato, 2017). Poleg različne afinitete vezavo BDNF-ja z omenjenimi receptorji opredeljujejo tudi različne funkcije (Bathina in Das, 2015; Kaplan in Miller, 2000; Marosi in Mattson, 2014; Pezet, Malcangio in McMahon, 2002; Sato, 2017). TrkB-receptorji prenašajo signale za spodbujanje preživetja in rasti nevronov, p75NTR pa prenašajo tako signale za spodbujanje preživetja in rasti nevronov kot tudi signale za indukcijo programirane celične smrti oz. apoptoze. Pomembno je poudariti, da se lahko signali, ki jih proizvajata obe vrsti receptorjev, bodisi dopolnjujejo bodisi si nasprotujejo. Njihov medsebojni odnos je posledično paradoksalen, saj posamezna od omenjenih vrst receptorjev deluje na način, da zavira ali spodbuja aktivnost druge vrste receptorjev (Kaplan in Miller, 2000).

TrkB-receptorji pripadajo družini receptorjev tropomiozin kinaze in kodirajo aktivnost tirozin kinaze, njihova vezava z BDNF-jem pa sproži prenos številnih znotrajceličnih signalnih poti,

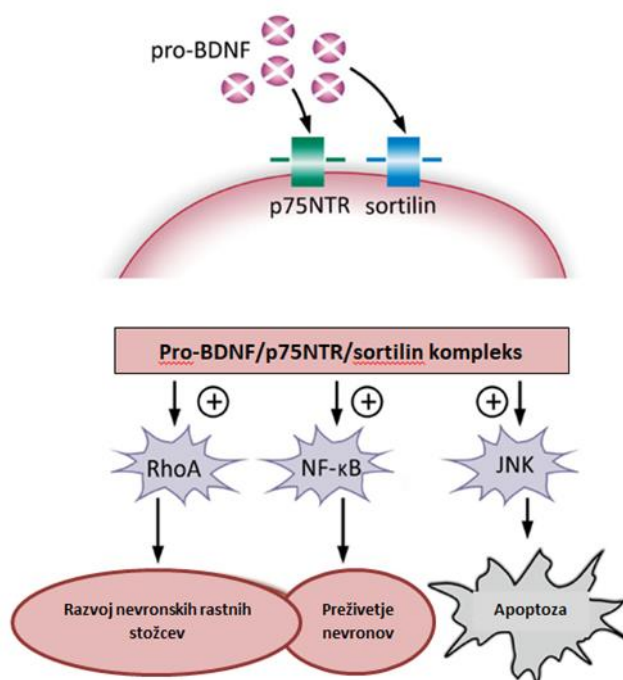
ki vključujejo aktivacijo MAPK, fosfoinozitol-3-kinazne poti (PI3K) in aktivacijo poti fosfolipaze C-gama (PLC- $\gamma$ ) (Hempstead, 2014; Kaplan in Miller, 2000; Sasi idr., 2017). Aktivnost omenjenih specifičnih molekularnih poti vodi do izražanja specifičnih genov, ki uravnavajo nevronski odziv na nevrotrofine in vodijo do aktivacije nevrogeneze, odpornosti na stres, celičnega preživetja in nevroplastičnosti (Hempstead, 2014; Kaplan in Miller, 2000). Preko vezave BDNF-ja na TrkB-receptorje in s tem aktivacije različnih molekularnih celičnih poti se posledično aktivirajo različne signalne molekule (npr.  $\text{Ca}^{2+}$ , CaMK, PKC, MAPK in proteinska kinaza B), ki privedejo do različnih procesov, vezanih na funkcije, kot so preživetje in rast nevronov, sproženje izražanja gena za BDNF, diferenciacija nevronov in modulacija vedenja (Sato, 2017). Omenjena vrsta receptorja vodi tudi do lokalnih signalizirajočih dogodkov v nevronih, s čimer pripomore k modulaciji sinaptične plastičnosti in k akutni preureditvi strukture dendritov (Hempstead, 2014). V splošnem poznamo dve obliki TrkB-receptorjev, in sicer receptor glikoprotein polne dolžine, ki se imenuje gp145TrkB oz. kar TrkB-receptor, in receptor s skrajšano obliko, ki ga imenujemo gp95TrkB. Slednjega opredeljuje odsotnost domene za tirozin kinazo (Pezet idr., 2002). TrkB-receptorji se v možganih izražajo zlasti v možganski skorji, hipokampusu, talamusu, horoidnem pleksusu, granularnem sloju malih možganov in v možganskem deblu (Sato, 2017).

Receptor p75NTR uvrščamo v družino receptorjev tumorske nekroze, kodira pa znotrajcelično domeno za celično smrt (Hempstead, 2014; Kowiański idr., 2018). Izraža se zlasti v kortikalnih holinergičnih nevronih (Sato, 2017). Poleg tega, da bodisi neposredno bodisi preko učinkov na prenos signalov vpliva na signaliziranje receptorjev tirozin kinaze, se lahko skupaj s SORT1 veže tudi na pronevrotrofin živčnega rastnega dejavnika (pro-NGF) in sproži celično smrt. V splošnem omenjena vrsta receptorja vpliva na aktivacijo številnih signalnih kaskad, pri čemer se apoptoza sproži preko interakcije pro-BDNF-ja s p75NTR, in sicer preko naslednjih signalnih molekul: c-jun-N-terminalne kinaze (JNK), nevrotrofinskega receptorskega interakcijskega dejavnika (NRIF) in kaspaze-3 (Hempstead, 2014; Sato, 2017). Preživetje nevrona se po drugi strani aktivira preko interakcije mBDNF-ja s signalno molekulo jedrnega dejavnika kapa B (NF- $\kappa$ B) (Sato, 2017). Pro-BDNF se z omenjenim receptorjem povezuje preko zrele domene, medtem ko se s prodomeno povezuje zlasti s SORT1 (Kowiański idr., 2018). Aktivacija prej omenjenih receptorjev in oblikovanje specifičnih kompleksov znotraj celične membrane sproži številne molekularne signalne poti (Kowiański idr., 2018).

V splošnem lahko pri p75NTR govorimo o treh pomembnejših signalnih poteh. Kompleks pro-BDNF-ja s p75NTR in SORT1 namreč povzroči kaskado signalov, ki aktivirajo JNK, RhoA (ang. Ras homolog gene family member A) in jedrni dejavnik kapa B (NF- $\kappa$ B) (Reichardt, 2006). JNK-signalna pot povzroči fosforilacijo transkripcijskega dejavnika c-Jun-a, tumorskih supresorjev p53 in p73 ter številnih beljakovin iz družine regulatorjev apoptoze, tj. B2-beljakovin (Bcl-2). Posledica omenjenega je aktivacija proapoptoznih dejavnikov, kot



sta npr. BAX (ang. *Bcl-2-associated X protein*) in BAD (ang. *Bcl-2-associated death promoter*), ter inhibicija protiapoptotskih beljakovin iz družine Bcl-2. Posledično prične mitohondrij izločati citokrom c, kar aktivira encime kaspaze, ki inducirajo apoptozo (Kraemer, Yoon in Carter, 2014). Po drugi strani NF- $\kappa$ B-signalna pot aktivira procese, ki so vključeni v spodbujanje preživetja nevronov in ohranjanje primerne števila le-teh med možganskim razvojem. Aktivnost RhoA-signalne poti pa uravnava rast nevrnskih rastnih stožcev in njihovo migracijo, in sicer med razvojem ali med procesom regeneracije nevronov (Reichardt, 2006).

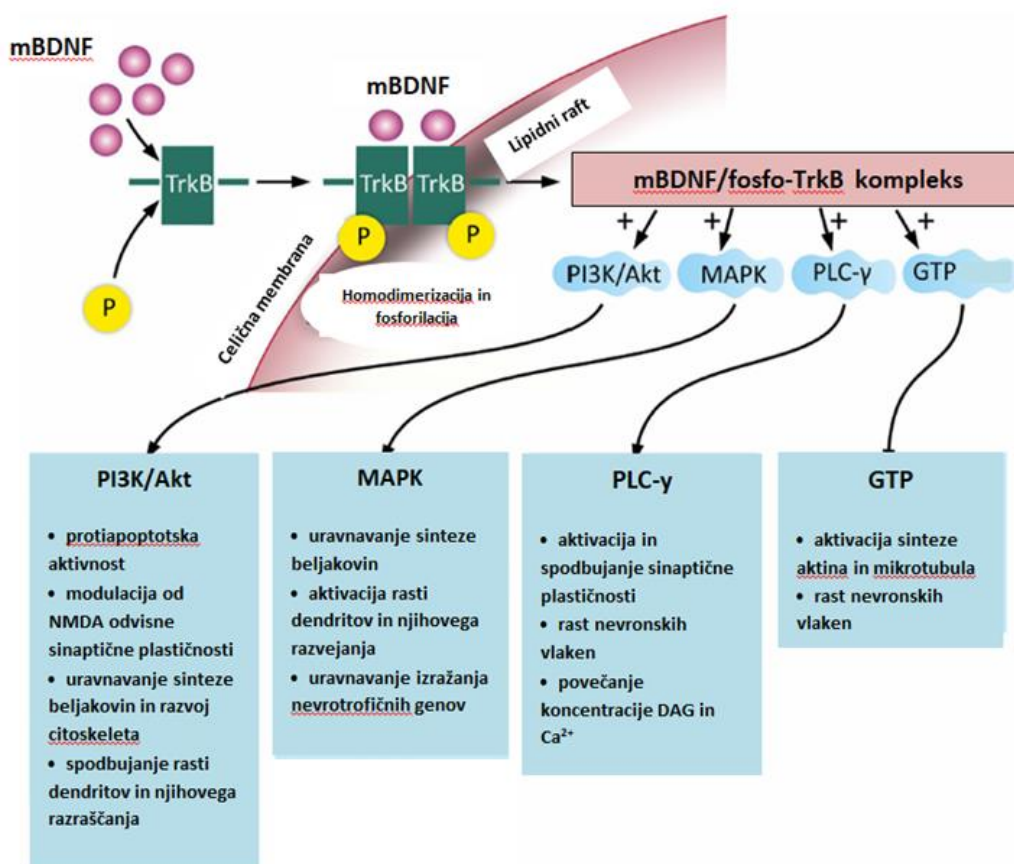


Slika 3.03. Shematski prikaz vezave BDNF-ja na p75NTR in aktivacija s tem povezanih signalnih poti (prirejeno po Kowiański idr., 2018).

Tudi vezava mBDNF-ja s TrkB-receptorjem povzroči aktivacijo treh različnih signalnih poti, ki imajo stimulatorne učinke. Preden lahko kompleks mBDNF in TrkB-receptorja sproži aktivacijo posameznega encima in s tem signalne poti, je pomembno, da je TrkB-receptor najprej deležen procesov homodimerizacije in avtofosforilacije ter da se prenese do celičnih membranskih lipidnih raft (tj. mikrodomen, ki so bogate s holesterolom in sfingolipidi) (Kowiański idr., 2018). Šele fosforiliran receptor lahko ob vezavi z mBDNF-jem aktivira encim PI3K, PLC- $\gamma$ , MAPK in gvanozin trifosfatne hidrolaze (GTP) (Gonzalez, Moya-Alvarado, Gonzalez-Billaut in Bronfman, 2016). Ti nato aktivirajo molekularne poti, posledica katerih so različne celične funkcije (Kowiański idr., 2018), kot so nevroplastičnost, nevrogeneza, odpornost na stres in preživetje nevronov (Bathina in Das, 2015).

Prva signalna pot, IRS-1-PI3K-AKT-pot, vključuje, kot pove že njeno poimenovanje, aktivacijo inzulinskega receptorja substrata-1 (IRS-1), encima PI3K in beljakovine kinaze B

(AKT). Aktivacija slednje ima protiapoptotske učinke in hkrati spodbuja preživetje nevronov ter modulira od NMDA odvisno sinaptično plastičnost (Gonzalez idr., 2016; Park in Poo, 2013). Pot Ras-MAPK-ERK opredeljuje aktivacija beljakovine Ras, MAPK in ekstracelularnih regulatornih kinaz (ERK). Slednja ima pomembno vlogo pri uravnavanju sinteze beljakovin med diferenciacijo nevronov (Reichardt 2006), hkrati pa je ključna pri procesu sinaptogeneze in spodbujanju preživetja nevronov, saj inducira izražanje nevrotrofičnih genov in inhibira proapoptotske beljakovine, kot sta npr. BAX in BAD (Bathina in Das, 2015; Kowiański idr., 2018). Zadnja, tretja izmed TrkB-signalnih poti, PLC-DAG-IP3 pot, pa vključuje aktivacijo PLC-ja, diglicerida (DAG) in inozitol trifosfata (IP3). Omenjena molekularna pot je pomembna za aktivacijo sinaptične plastičnosti (Reichardt, 2006) in pri rasti nevronskega vlakna, saj med drugim aktivira tudi GTP, ki stimulirajo sintezo aktina in mikrotubula (Gonzalez idr., 2016).



Slika 3.04. Shematski prikaz vezave BDNF-ja na TrkB-receptorje in aktivacija s tem povezanih signalnih poti (prirejeno po Kowiański idr., 2018).

### 3.4 POMEN BDNF-JA V PROCESU NEVROREHABILITACIJE PO MOŽGANSKI KAPI

Možganska kap vključuje številne, za možgansko tkivo škodljive procese. Eksperimentalni modeli omenjenega neurodegenerativnega stanja po drugi strani dokazujejo številne pozitivne učinke BDNF-ja na uničujoče molekularne mehanizme (Chen, Xiong, Tong in Mao, 2013). Dotični nevrotrofin namreč lahko deluje kot endogeni popravljalni dejavnik, ki ima pomembno vlogo v fazi obnove možganov po kapi (Berretta idr., 2014). S svojo protiapoptotsko, protivnetno in protiekscitotoksično aktivnostjo ter s spodbujanjem procesov nevrogeneze in angiogeneze izkazuje potencial v procesu nevrorehabilitacije (Kotłęga, Peda, Zembroń-Łacny, Gołąb-Janowska in Nowacki, 2017). Številne znanstvene raziskave so že dokazale njegov pomen pri neurodegenerativnih boleznih, kot so Alzheimerjeva, Huntingtonova in Parkinsonova bolezen (Zuccato in Cattaneo, 2009; Nagahara in Tuszynski, 2011), amiotrofična lateralna skleroza, periferna nevropatija in tudi možganska kap (Nagahara in Tuszynski, 2011).

BDNF ima pri možganski kapi zlasti zaščitno in obnovitveno funkcijo, saj preprečuje proces nenadzorovane celične smrti oz. nekroze in s tem širjenje nastale poškodbe, hkrati pa ima verjetno potencial spodbujanja spontane, ob poškodbi aktivirane nevrogeneze (Schäbitz idr., 2007). Dosedanje raziskave skušajo tako na živalskih modelih kot tudi na ljudeh osvetliti vlogo BDNF-ja pri rehabilitaciji po možganski kapi.

Številni znanstveni izsledki kažejo na povezavo med nizko sistemsko koncentracijo BDNF-ja ali nizko koncentracijo BDNF-ja v možganih ter večjim tveganjem, slabšim funkcionalnim izidom oz. prognozo in višjo stopnjo umrljivosti po kapi (Kotłęga idr., 2017; Pikula idr., 2013). Namen raziskave, ki je bila narejena na podganah, je bil ugotoviti, ali ishemična kap vpliva na raven BDNF-ja v serumu ter ali spremembe v ravni BDNF-ja v serumu odražajo spremembe BDNF-ja v možganih. Raziskovalci so ugotovili, da ob neurodegenerativnem dogodku pride do povečanja ravni BDNF-ja v možganih (zlasti štiri ure in 24 ur po nastanku), pri čemer ta sprememba ne odraža spremembe v ravni omenjenega nevrotrofina v serumu. Hkrati so ugotovili tudi pozitivno korelacijo med serumsko ravno BDNF-ja in resnostjo kapi (Béjot, Mossiat, Giroud, Prigent-Tessier in Marie, 2011). Nasprotno pa klinične študije na ljudeh dajejo nekoliko drugačne rezultate, saj kažejo na nižje ravni BDNF-ja po kapi (Hassan in Yarube, 2018; Korley idr., 2016; Lasek-Bal idr., 2015; Luo idr., 2018; Qiao idr., 2017; Santos, Alcântara, Silva-Couto, García-Salazar in Russo, 2016; Stanne idr., 2016). To je domnevno povezano tudi s slabšo funkcionalno prognozo (Hassan in Yarube, 2018; Korley idr., 2016; Lasek-Bal idr., 2015; Stanne idr., 2016; Wang idr., 2016) in domnevno večjim obsegom poškodb po možganski kapi (Qiao idr., 2017).

Zaradi številnih pozitivnih učinkov BDNF-ja v zadnjem času prevladujejo študije, ki skušajo osvetliti pomen njegovega vnosa pri različnih vrstah možganske kapi. Raziskave na podganah z inducirano ishemično kapjo namreč kažejo, da intravenozno apliciran BDNF zmanjša obseg poškodbe in ekspresijo proapoptotske beljakovine BAX, hkrati pa izboljša funkcionalni izid po poškodbi in poveča izražanje protiapoptotskih beljakovin iz družine Bcl-2 (Schäbitz idr., 2000). Zhang in Pardridge (2006) sta pokazala, da je zmanjšanje obsega poškodbe kar 65–70%, hkrati pa njuni rezultati potrjujejo tudi boljši funkcionalni izid. Raziskovalci Jiang idr. (2011) velik del pozitivnih učinkov BDNF-ja pripisujejo aktivaciji mikroglije in fagocitoze, supresiji dejavnika tumorske nekroze, spodbujanju izražanja interleukina 10 in povečani aktivnosti NF- $\kappa$ B. Podobno so zmanjšanje vnetnega odziva in s tem tudi obsega poškodb pokazali tudi Ravina idr. (2018). Poleg že omenjenih učinkov BDNF ob ishemični kapi aktivira tudi nevrogenezo (Schäbitz idr., 2007), oligodendrogenezo, remielinizacijo in nastajanje povezav med živčnimi vlakni (Ramos-Cejudo idr., 2014). Kljub dejstvu, da je večina raziskav narejenih s področja ishemične kapi, BDNF izkazuje tudi specifične pozitivne učinke pri znotrajmožganski krvavitvi. Z afiniteto do fibrina pomembno pripomore k zmanjšanju velikosti hematoma in izgube tkiva ter k nevronske regeneraciji in boljšemu funkcionalnemu okrevanju. Vezava BDNF-ja s fibrinom domnevno zmanjša vnetni odziv in degeneracijo nevronov, hkrati pa spodbudi procese, ki so vpleteni v preživetje nevronov in njihovo regeneracijo (Han idr., 2011).

Pomembno vlogo po možganski kapi ima, kot že omenjeno, tudi polimorfizem gena za BDNF, tj. SNP Val66Met. Večji del izsledkov znanstvenih raziskav Met alel povezuje s slabšim izidom in okrevanjem po možganski kapi (Kim idr., 2012; Siironen idr., 2007), saj naj bi ta različica alela vplivala na manjšo plastičnost možganov (de Boer idr., 2017; Di Lazzaro idr., 2015; Goldberg idr., 2015; Stewart in Cramer, 2017). Po drugi strani nekatere raziskave poročajo o delnem vplivu omenjene različice alela na okrevanje po kapi. Shiner idr. (2016) so ugotovili, da Met alel izkazuje vpliv na okrevanje po možganski kapi pri tistih posameznikih, ki imajo rahlo oz. zmerno okrnjene motorične sposobnosti, medtem ko ta vpliv ni opazen pri posameznikih s hudimi okvarami. Sočasno z omenjenimi izsledki pa se pojavljajo tudi takšni, ki nakazujejo, da polimorfizem gena za BDNF ne vpliva na razlike pri okrevanju po možganski kapi (French, Morton, Pohl in Reisman, 2018; Liepert, Heller, Behnisch in Schoenfeld, 2015). To bi sicer lahko bila posledica omejitev posamezne raziskave in tega, da na okrevanje po kapi vplivajo tudi številni komorbidni in osebni dejavniki. Vpliv le-teh se med okrevanjem domnevno veča, posledično pa se manjša vpliv polimorfizma Val66Met (French idr., 2018).

## 4 VPLIV PREHRANE IN TELESNE AKTIVNOSTI NA IZRAŽANJE BDNF-JA

Številne znanstvene raziskave poročajo o vplivu telesne aktivnosti in pomanjkanja določenih hranil oz. mikrohranil na vzdrževanje in izboljševanje zdravja pri ljudeh, ki so utrpeli možgansko kap (Bailey, 2018). Pozitivni učinki telesne aktivnosti oz. fizioterapije so pri rehabilitaciji po kapi trenutno prepoznani nekoliko bolje kot vpliv določenih hranil (Gómez-Pinilla, 2008).

Izsledki različnih študij kažejo, da telesna aktivnost vpliva na povišanje ravni BDNF-ja v možganih in s tem vodi v pozitivne učinke izboljšanja kognitivnega in funkcionalnega okrevanja po kapi. Aktivnost pripomore k modulaciji številnih molekularnih in celičnih procesov, ki so vključeni v spodbujanje nevrogeneze in sinaptogeneze (Berretta idr., 2014). Poleg tega aktivnost spodbuja tudi sproščanje preostalih nevrotrofičnih dejavnikov (npr. NGF-ja in inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (ang. *insulin-like growth factor 1* [IGF-1])), angiogenezo ter zmanjšuje vnetne procese in izražanje apoptotskih dejavnikov. Posledično predstavlja pomemben dejavnik, s katerim lahko spodbujamo sinaptično plastičnost. Zlasti zadnjih nekaj let telesno aktivnost združujejo tudi s farmakološkim zdravljenjem, saj domnevno le-to še poveča koristne učinke fizioterapije na okrevanje poškodovanega živčevja in okrnjene motorike (Pin-Barre in Laurin, 2015).

Prehrana je bila dolgo časa razumljena kot gorivo za človeško telo, zadnjih nekaj let pa postaja vse zanimivejša tudi z vidika preventivnih in zaščitnih sposobnosti pri številnih boleznih možganov. Raziskave namreč kažejo, da različna hranila vplivajo na specifične molekularne mehanizme, ki so vključeni v ohranjanje duševnih funkcij. To na nek način potrjuje tudi evolucijski razvoj možganov, saj je hrana v kombinaciji z drugimi vidiki vsakdanjega življenja (npr. s telesno aktivnostjo) pomembno pripomogla h kognitivni kapaciteti ter k razvoju naših možganov. Prehranski dejavniki v največji meri vplivajo na možgane preko uravnavanja poti živčnih prenašalcev in sinaptičnega prenosa ter preko vplivanja na signalne poti in fluidnost celične membrane (Gómez-Pinilla, 2008). Za raziskovalce je zanimivo predvsem, kako na kognitivne in motorične sposobnosti vplivajo nenasičene maščobne kisline, povečan vnos beljakovin ter pomanjkanje antioksidantov in vitaminov, kot so B-vitaminski, vitamin D in cink. Tovrstno pomanjkanje ima lahko namreč škodljive učinke na metabolne, fiziološke in psihološke procese ter vpliva na slabši klinični izid po možganski kapi (Charlton idr., 2012; Nii, Maeda, Wakabayashi, Nishioka in Tanaka, 2015; Sakai idr., 2018; Serra, 2018). Številne raziskave poročajo o pogosti hranilni podhranjenosti ob in po kapi, posledica česar so večja umrljivost, pogostejši zapleti, zmanjšana mišična funkcija, slabši funkcionalni položaj, oslavljen imunski sistem in slabši odziv posameznika na rehabilitacijo. Kap povzroči številne patofiziološke procese, v okviru

katerih je motena sinteza beljakovin, hkrati pa pride tudi do porušanja ravnotežja antioksidativnih procesov in do pomanjkanja nekaterih mikrohranil (Nip idr., 2011).

Kljub poročanju večjega dela znanstvene literature o pozitivnih učinkih telesne aktivnosti in prehrabnih intervencij na okrevanje po kapi, je pomembno omeniti tudi dejstvo, da imajo tovrstne raziskave precej metodoloških omejitev (Vanderbeken in Kerckhofs, 2016). Ena izmed večjih je zagotovo posredno preverjanje procesov možganske plastičnosti preko merjenja njihovega vpliva z merjenjem kognitivnih sposobnosti ali preko merjenja koncentracije BDNF-ja (Mohorko, 2014). Kljub omenjenemu so pozitivni učinki dovolj veliki, da je omenjeno področje smiselno še naprej raziskovati. V nadaljevanju bomo predstavili novejšo znanstveno izsledke o vplivu določene prehrane oz. (mikro)hranil in telesne aktivnosti na procese okrevanja po možganski kapi in na izražanje BDNF-ja tako v telesnem kot tudi možganskem sistemu. Poudarek bo zlasti na raziskavah, narejenih na ljudeh.

#### 4.1 BELJAKOVINE

Beljakovine so makromolekule, sestavljene iz aminokislin. Imajo zelo pomembno vlogo v živih organizmih, saj so skoraj vsi biološki procesi odvisni od njihovih različnih funkcij. Poznamo veliko različnih vrst beljakovin, z različnimi funkcijami. Med beljakovine tako uvrščamo encime, nekatere hormone, transportne beljakovine, protitelesa, nekatere receptorje itn (Blanco in Blanco, 2017). Po možganski kapi je njihova sinteza inhibirana, kar posledično vodi v celično smrt in do obsežnejših poškodb živčnega tkiva (Aquilani, Sessarego, Iadarola, Barbieri in Boschi, 2011). Prav tako lahko zmanjšana sinteza beljakovin, skupaj s težavami požiranja, depresijo, funkcionalno odvisnostjo od drugih in z večjimi zahtevami po vnosu energije med okrevanjem privede do podhranjenosti (Rabadi, Coar, Lukin, Lesser in Blass, 2008). To je pogost fenomen, ki se pojavi ob kapi in je posledica porušanja ravnovesja hranil. Opredelimo jo kot dolgotrajno neravnovesje v vnosu energije in beljakovin ter v metabolnih zahtevah, ki presegajo prehranski vnos energije. To vodi do spremenjene sestave telesa in do oslabljenih bioloških funkcij (Arsava, Aydoğdu, Güngör, Işıkyay in Yaka, 2018). Prevalenca podhranjenosti po kapi narašča s podaljševanjem bolnišnične oskrbe in s slabšanjem funkcionalnih poškodb in tako vodi do slabšega izida in okrevanja po kapi (Bouziana in Tziomalos, 2011). Pojavlja se pri 8,2–49 % bolnikov, ki utrpijo bodisi ishemično bodisi hemoragično kap (Foley, Martin, Salter in Teasell, 2009), pogosto pa vodi tudi do nastanka s kapjo povezane sarkopenije. Omenjena motnja se pojavlja pri kar 53,5 % bolnikov, opredeljujeta pa jo izguba mase skeletnih mišic in zmanjševanje mišične mase (Shiraishi, Yoshimura, Wakabayashi in Tsuji, 2016).

Številne raziskave, ki so se ukvarjale s preučevanjem zgoraj opisanega fenomena s pomočjo dodanega vnosa beljakovin so pokazale, da le-to vpliva na učinkovitejše okrevanje po kapi. Dostopnost aminokislin namreč pripomore k večji sintezi možganskih beljakovin, k boljši

nevronski energijski oskrbi in navsezadnje tudi k večji sintezi živčnih prenašalcev in nevrotrofičnih dejavnikov, med katere uvrščamo tudi BDNF (Aquilani idr., 2008b; Aquilani idr., 2011), hkrati pa pripomore tudi k lažji izgradnji mišičnih beljakovin, s čimer preprečuje slabljenje mišic in njihove moči (Yoshimura idr., 2019).

Ena izmed prvih raziskav, ki je preverjala, ali dodatni vnos beljakovin zares vpliva na izboljšanje okrevanja po ishemični kapi, je bila objavljena leta 2008. V raziskavo je bilo v obdobju 12–20 dni po samem nevrodegenerativnem dogodku vključenih 42 oseb (27 moških in 15 žensk), ki so bile izenačene v demografskih in kliničnih značilnostih. Po sprejetju na rehabilitacijski oddelek so bili udeleženci raziskave naključno razdeljeni v raziskovalno ali kontrolno skupino. Posamezniki v raziskovalni skupini (N=20) so naslednjih 21 zaporednih dni prejeli 200 mL prehranske formule, ki je vsebovala 20 g beljakovin, 28 g ogljikovih hidratov in 7 g maščob ter je posamezniku zagotavljala energijski vnos 250 kcal. Po drugi strani pa so posamezniki v kontrolni skupini (N=21) prejeli običajno dieto. Pred začetkom raziskave in po 21 dneh so raziskovalci pri vsakem udeležencu izmerili naslednje parametre: nevrološke spremembe (s pomočjo lestvice, poimenovane National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS]); telesno maso, višino in indeks telesne mase; količino dušika v urinu (v gramih) in razmerje med ogljikovimi hidrati in beljakovinami (v g/dan), ki so ga izračunali na podlagi tridnevnega beleženja dnevnega vnosa makrohranil. Poleg omenjene intervencije so bili posamezniki 24 ur po meritvah prej naštetih parametrov deležni tudi standardne rehabilitacijske terapije, ki je potekala vsak dan po 90 minut in je vključevala proprioceptivno nevro-muskularno facilitacijo. Analiza zbranih podatkov je pokazala, da je po 21 dneh študije prišlo do opaznih razlik med obema skupinama. V primerjavi s posamezniki iz kontrolne skupine so tisti iz raziskovalne skupine v povprečju dosegali za 1,4 več točke na NIHSS-ju, hkrati pa je bil pri njih opazen tudi večji motorični napredek. Statistična analiza je pokazala, da je korelacija med dosežkom točk na NIHSS-ju in spremembo v vnosu beljakovin negativna, pozitivna pa je korelacija med številom doseženih točk na NIHSS-ju in spremembo v razmerju ogljikovih hidratov in beljakovin. Na podlagi ugotovljenih rezultatov so raziskovalci zaključili, da dodaten vnos beljakovin lahko pripomore k učinkovitejšemu nevrološkem okrevanju po kapi (Aquilani idr., 2008b).

Leta 2008 je prej omenjena raziskovalna skupina izvedla še eno raziskavo, ki je potrdila učinek dodatnega vnosa beljakovin na kognitivne sposobnosti posameznika po kapi. Randomizirana dvojno slepa klinična študija je vključevala 48 oseb (27 moških in 21 žensk). Slednje so bile v raziskavo sprejete 14 ali več dni po kapi ter so bile izenačene po demografskih in kliničnih značilnostih. Raziskovalci so posameznike naključno razdelili v dve skupini, in sicer v raziskovalno (N=24) ter kontrolno skupino (N=24). Udeleženci raziskovalne skupine so naslednjih zaporednih 21 dni med obroki prejeli prehransko formulo, sestavljeno iz 20 g beljakovin, 28,2 g ogljikovih hidratov in 7 g maščob, in sicer v količini 200 mL ter z energijskim vnosom 250 kcal, kontrolna skupina pa je uživala

standardno dieto. Pred eksperimentalnim protokolom in 21. dan po njegovem začetku so raziskovalci pri vsakem udeležencu izmerili telesno maso ter izračunali dnevni energijski vnos in vnos makrohranil, hkrati pa so s pomočjo Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti (ang. *Mini-Mental State Examination* [MMSE]), naredili tudi oceno kognitivnih sposobnosti. Rezultati so pokazali, da so vsi posamezniki iz raziskovalne skupine izboljšali dosežek na MMSE-ju za skoraj 4 točke glede na geometrično povprečje, medtem ko je bil izboljšan dosežek opazen le pri 20 % posameznikov iz kontrolne skupine (Aquilani idr., 2008a).

Namen prospektivne randomizirane dvojno slepe študije je bila primerjava intenzivnega nadomeščanja prehranskih snovi s standardnim nadomeščanjem. V raziskavi je sodelovalo 116 podhranjenih posameznikov, ki so utrpeli bodisi ishemično bodisi hemoragično možgansko kap in so bili izenačeni tako v demografskih kot tudi v kliničnih značilnostih. 72 ur po sprejemu na rehabilitacijski oddelek so bili naključno razvrščeni v raziskovalno (N=58), ali v kontrolno (N=58) skupino, pri čemer so udeleženci prve vsakih osem ur prejeli 127 mL intenzivnega prehranskega dopolnila z 11-gramsko vsebnostjo beljakovin in 240 kalorij, udeleženci druge pa so prejeli 127 mL standardnega prehranskega dopolnila, ki je vseboval 5 g beljakovin in 127 kalorij. Intenzivni pripravek je vključeval 90 mg, standardni pa 36 mg vitamina C, pri čemer omenjeni količini vitamina C domnevno ne vplivata na potek okrevanja po kapi. Udeleženci obeh skupin so poleg prehranskega dodatka prejeli tudi multivitaminske pripravke in minerale ter bili deležni fizioterapije in govorne ter delovne terapije. V obdobju 72 ur po sprejetju na oddelek in na dan odhoda z oddelka so raziskovalci opravili meritve, s katerimi so skušali ugotoviti vpliv prehranskih dopolnil na okrevanje. Kot primarni kazalnik vpliva na proces rehabilitacije so uporabili mero funkcionalne neodvisnosti (ang. *Functional Independence Measure* [FIM]), ki velja za standardiziran klinični pripomoček pri vrednotenju procesa nevrorehabilitacije. Hkrati so beležili tudi sekundarne kazalnike, in sicer dolžino bolnišničnega staleža, vrsto odpusta (tj. domov ali v oskrbovalno ustanovo) in dvo- ter šestminutni test hoje. Analiza pridobljenih podatkov na 102 udeležencih (po sedem oseb iz vsake skupine je bilo namreč zaradi različnih razlogov izločenih iz končne analize) je razkrila boljše motorično okrevanje posameznikov iz raziskovalne skupine v primerjavi s kontrolno, pri čemer razlik v kognitivnem napredku ni bilo moč zaslediti. Posamezniki iz raziskovalne skupine so po odpustu iz bolnišnice domov odhajali v 63 %, tisti iz kontrolne skupine pa v manjši meri, in sicer v 43 % (Rabadi idr., 2008).

Leta 2010 je raziskovalna skupina Aquilanija naredila podobno raziskavo, v njej pa je sodelovalo deset moških in sedem žensk, ki so bili vanjo vključeni 14 ali več dni po ishemični kapi. Glavni namen raziskave je bil ugotoviti povezavo med nevrokognitivnim okrevanjem in vnosom makrohranil. Udeleženci so 30 zaporednih dni uživali uravnoteženo prehrano, bogato predvsem z beljakovinami, ta pa je vsebovala tudi maščobe in ogljikove hidrate. Pred začetkom in 30 dni po začetku raziskave so raziskovalci preverjali naslednje parametre: nevrološko stanje s pomočjo NIHSS-ja, kognitivno okrnjenost s pomočjo MMSE-ja, telesno



maso, višino in indeks telesne mase, dnevni energijski vnos ter vnos beljakovin, ogljikovih hidratov in maščob. Prav tako so za vsakega posameznika preračunali tudi razmerje med ogljikovimi hidrati in beljakovinami v vnešeni hrani, z namenom ugotavljanja presnove beljakovin pa so preverjali tudi ravni serumskega albumina in pre-albumina. Statistična analiza izhodiščnega stanja je v primerjavi s stanjem po 30 dneh razkrila obstoj negativne korelacije med količino zaužitih beljakovin in dosežkom na NIHSS-ju ter pozitivno korelacijo med razmerjem med ogljikovimi hidrati in beljakovinami ter dosežkom na NIHSS-ju. Po drugi strani so raziskovalci odkrili tudi pozitivno korelacijo med vnosom beljakovin in dosežkom na MMSE-ju ter negativno korelacijo med razmerjem med ogljikovimi hidrati in beljakovinami ter dosežkom na isti lestvici. Na podlagi omenjenih rezultatov lahko zaključimo, da so posameznikove izboljšane nevrološke in kognitivne sposobnosti povezane s povečanim vnosom beljakovin (Aquilani idr., 2010).

Aquilani idr. (2014) so preučevali tudi učinek patofizioloških procesov po kapi na inhibicijo sinteze beljakovin v mišicah na neokrnjeni polovici telesa. Namena randomizirane dvojno slepe kontrolne raziskave sta bila dva, in sicer testirati hipotezo, da se po kapi odvijajo katabolni procesi oz. razgradnja beljakovin tudi na neokrnjeni strani telesa ter testirati, ali dodaten vnos aminokislin lahko omeji ta proces. V študijo je bilo vključenih 38 oseb (29 moških in devet žensk), ki so bile naključno razvrščene v raziskovalno (N=19) ali kontrolno skupino (N=19). Udeleženci prve skupine so na dnevni ravni prejeli 8 g aminokislinskega pripravka, udeleženci druge pa so namesto tega prejeli 8 g maltodekstrina. V obeh skupinah je bil posamezen pripravek dan v dveh odmerkih, in sicer 4 g zjutraj in 4 g popoldan. Poleg dodatnega vnosa aminokislin oz. maltodekstrina so raziskovalci hkrati beležili tudi količino in vrsto zaužite hrane pri posamezniku, ki je bil petkrat na teden deležen tudi fizioterapije (po približno 60 minut na dan) ter govorne in delovne terapije. Pred začetkom in po  $38 \pm 4$  dneh so raziskovalci opravili tudi meritve količine aminokislin, vnetnih markerjev ter telesne mase, višine in indeksa telesne mase, hkrati pa so ocenili tudi funkcionalni status posameznika in preračunali razlike v mišicah neokrnjene roke. Sočasno so vse izmed omenjenih meritev opravili tudi na osmih zdravih oseb, ki so predstavljale kontrolo za raziskovalno in kontrolno skupino. Rezultati so pokazali, da je v nasprotju z zdravimi posamezniki pred začetkom eksperimentalnega protokola pri obeh skupinah prišlo do katabolizma beljakovin v neokrnjeni roki. Po 38 dneh pa se je v skupini posameznikov, ki so prejeli aminokislino, vzpostavil proces anabolizma. Posledično lahko zaključimo, da dodajanje aminokislin pomaga pri omilitvi hiperkatabolizma beljakovin, ki se pojavi po kapi (Aquilani idr., 2014).

Študijo, podobno zgornji, so izvedli tudi na posameznikih z diagnozo sarkopenije, ki je bila posledica možganske kapi. Namen tovrstne raziskave je bil preučiti učinke z levcinom obogatene aminokislinske dodatka na mišično maso in moč ter na telesne funkcije posameznikov, ki so utrpeli možgansko kap. V osemtedensko randomizirano kontrolno

študijo je bilo vključenih 49 oseb, pri čemer je eksperiment zaključilo 44 oseb. Udeleženci so bili naključno razdeljeni bodisi v raziskovalno (N=21) bodisi v kontrolno skupino (N=23). Udeleženci prve skupine so v obdobju osmih tednov enkrat na dan, in sicer 30 min po vaji, podobni počepom (ang. *sit-to-stand exercise*), prejeli 3 g z levcinom (40 %) obogatene aminokislinskega pripravka, v katerem je bilo tudi 9,7 g ogljikovih hidratov (pripravek je imel 30 kcal/100 g). Kontrolna skupina ni prejela ničesar. Obe skupini sta bili deležni standardne rehabilitacije, tj. fizioterapije in delovne ter govorne terapije. Pred začetkom eksperimentalnega protokola in po njegovem zaključku so raziskovalci s pomočjo FIM-a preverjali telesne sposobnosti posameznika, indeks skeletne mišične mase (ang. *skeletal muscle mass index* [SMI]) in moč v rokah. Preverjali so tudi prehranski status posameznika, ravni serumskega albumina, obseg meč in indeks telesne mase. Po osmih tednih je bil pri obeh skupinah opazen večji dosežek na FIM-u, pri čemer je bilo povečanje v dosežku pomembno bolj opazno v raziskovalni skupini v primerjavi s kontrolno. Podoben rezultat se je pokazal tudi na testu moči stiska pesti, pri SMI-ju pa je bil napredek opazen zgolj v raziskovalni skupini. Rezultati študije so potrdili izhodiščno tezo in s tem vpliv aminokislin na ohranitev mišic po možganski kapi (Yoshimura idr., 2019).

Kljub številnim omejitvam so raziskave o aminokislinskem oz. beljakovinskem vplivu na boljše okrevanje po možganski kapi vse zanimivejše tako za zdravnike kot tudi za raziskovalce. Leta 2016 je nemška raziskovalna skupina Nadje Scherbakov objavila popolnoma izdelan raziskovalni načrt za randomizirano dvojno slepo kontrolno klinično študijo, katere namen je preučiti učinke aminokislinskega dodatka na mišično moč in funkcijo ter na telesne sposobnosti pacientov, ki so utrpeli bodisi ishemično bodisi hemoragično možgansko kap. Omenjena študija je najverjetneje še v teku, saj trenutno še ni moč zaslediti njenih rezultatov oz. raziskovalnega poročila. Avtorji raziskave domnevajo, da bo dodajanje aminokislin pripomoglo k ohranjanju in izboljšanju mišične mase ter s tem tudi k boljšemu funkcionalnemu izidu po kapi (Scherbakov idr., 2016).

Na podlagi predstavljenih študij lahko zaključimo, da utegnejo imeti beljakovine pozitivne vplive na okrevanje po kapi, še posebej, če je porušeno ravnovesje med beljakovinami in ogljikovimi hidrati oz. če je posameznik podhranjen.

#### 4.2 POLINENASIČENE OMEGA-3-MAŠČOBNE KISLINE

Polinenasičene maščobne kisline (ang. *polyunsaturated fatty acids* [PUFAs]) strukturno gledano vsebujejo vsaj dve dvojni vezi, zaradi česar se v telesu lažje in hitreje presnovijo. V splošnem jih lahko razdelimo v dve večji skupini, in sicer na omega-3 in omega-6-maščobne kisline (v nadaljevanju: omega-3 MK in omega-6 MK). Njihova pomembna lastnost je, da jih naše telo ni sposobno sintetizirati samo, zaradi česar jih je v telo potrebno vnašati s prehrano (Bu, Dou, Tian, Wang in Chen, 2016; Delattre, Staziaki in Ferraz, 2015; Nguemeni, Gouix,

Bourourou, Heurteaux in Blondeau, 2013). Maščobe predstavljajo kar 50–60 % suhe mase odraslih človeških možganov, pri čemer 35 % pripada omenjenim maščobnim kislinam (Delattre idr., 2015). To kaže na njihov pomen pri pravilnem delovanju možganov (Nguemeni idr., 2013).

Omega-3 MK so pomemben strukturni gradnik celične membrane in kot takšne pomembno pripomorejo k fleksibilnosti celične membrane ter k uravnavanju prehajanja snovi (npr. hranil in hormonov) v in iz celice. Omenjena vrsta maščobnih kislin se v telesu pretvori v eikozanoide (tj. fiziološko aktivne snovi z avtokrino in parakrino sposobnostjo), ki so vključeni v številne fiziološke učinke. Eikozanoidi omega-3-maščobnih kislin izkazujejo protivnetne učinke, eikozanoidi omega-6-maščobnih kislin pa provnetne učinke. Primanjkljaj omega-3 in neravnovesje med omega-3 in omega-6 maščobnimi kislinami tako lahko okvari celično funkcijo, kar se lahko odraža v številnih motnjah in boleznih, kot so kardiovaskularne bolezni, Alzheimerjeva bolezen, depresija, bipolarna motnja (Lister, 2008), shizofrenija, hiperaktivnost in Parkinsonova bolezen (Delattre idr., 2015).

Omega-3 maščobne kisline, npr. alfa linolenska kislina (ALA), dokozaheksaenojska kislina, (DHA), eikozapentaenojska kislina (EPA) in dokozapentaenojska kislina (DPA), imajo v človeškem telesu številne pomembne funkcije. Izkazujejo namreč celične, kardiovaskularne in protivnetne učinke, hkrati pa so vključene tudi v imunski odziv in v pravilno delovanje osrednjega živčnega sistema. K možganskim funkcijam pripomorejo tako s strukturnega kot funkcionalnega vidika. Kot gradniki celične membrane pripomorejo k celični integriteti, vključene so v transmembransko prehajanje ionov in hranil, hkrati pa pripomorejo tudi k biosintezi znotrajceličnih citokinov in so ključnega pomena za pravilno delovanje možganskih celic (Lister, 2008). Prav tako stimulirajo izražanje BDNF-ja (Kumar, Srinivas, E, Malla in Rao, 2013). Zaradi vseh omenjenih pozitivnih učinkov imajo koristne učinke tudi pri okrevanju po možganski kapi, saj omilijo učinke glutamatne ekscitotoksičnosti, ščitijo nevrone (Nguemeni idr., 2013), delujejo protivnetno, zmanjšujejo oksidativni stres ter spodbujajo nevrogenozo, oligodendrogenozo, angiogenozo (Bu idr., 2016; Sokoła-Wysoczańska idr., 2018) in izražanje nevtrofičnih dejavnikov (Delattre idr., 2015). Učinki omega-3-maščobnih kislin se nekoliko razlikujejo glede na vrsto kapi. Pri ishemični kapi spodbujajo izražanje nevtrofinov, delujejo protivnetno in antioksidativno, hkrati pa pripomorejo tudi k celični integriteti. Po drugi strani pri možganski krvavitvi v majhnih odmerkih preprečujejo trombogenez, v velikih odmerkih pa so lahko celo škodljive, saj lahko inducirajo oksidativno poškodbo in povzročijo ponovno krvavitev. Posledično lahko veliki odmerki teh maščobnih kislin vodijo tudi do slabšega funkcionalnega in motoričnega izida (Clarke, Herzberg, Peeling, Buist in Corbett, 2005).

Številne študije na živalskih modelih potrjujejo učinke omega-3-polinenasičenih-maščobnih kislin na zmanjšanje obsega nevrodegeneracije, ki je posledica ishemične kapi. Izsledki

tovrstnih raziskav kažejo, da spodbujajo nevrogenezo, oligodendrogenozo in angiogenezo ter v splošnem pripomorejo k boljšemu funkcionalnemu okrevanju po kapi (Wang idr., 2014; Zhang idr., 2015). Prav tako delujejo protivnetno in antiapoptotsko ter spodbujajo sproščanje rastnih dejavnikov in nevronske plastičnosti (Zendedel idr., 2014), hkrati pa pripomorejo tudi k ohranitvi možganske beline (Jiang idr., 2018). Nekatere izmed raziskav poročajo tudi o antidepresivnih učinkih (Blondeau idr., 2009), o vplivu na boljše spominske sposobnosti in prostorsko učenje (Bourourou, Heurteaux in Blondeau, 2016) ter tudi na učinkovitejše sensorimotorično okrevanje po kapi (Cai idr., 2017; Jiang idr., 2018).

Do sedaj je bilo narejenih tudi že nekaj kliničnih študij na ljudeh, ki so preverjale predvsem preventivne vplive omega-3-maščobnih kislin na verjetnost pojava možganske kapi. Skupno večini raziskav je dejstvo, da se nižje ravni tovrstnih kislin povezuje z večjim tveganjem, višje ravni pa z zmanjšanim tveganjem tako za ishemično kot tudi hemoragično kap (Park idr., 2009; Song, Chang, Shin, Heo in Kim, 2015). Te kisline naj bi v primerjavi z omega-6-maščobnimi kislinami in nasičenimi maščobnimi kislinami pripomogle tudi k nastopu tovrstnega nevrodegenerativnega dogodka kasneje v življenju (Mori, Tanno, Kasakura, Yoshioka in Nakai, 2018). Raziskovalna skupina Saberja je ugotovila tudi povezavo med specifično vrsto omega-3-maščobne kisline in tveganjem za specifično vrsto kapi. Višje ravni DHA se negativno povezujejo z aterotrombično ishemično kapjo, višje ravni DPA pa s kardioembolično ishemično kapjo (Saber idr., 2017).

Podobno kot beljakovine izkazujejo pozitivne učinke na patologijo pri kapi lahko tudi za omega-3-maščobne kisline zaključimo, da imajo določen potencial v spodbujanju procesov okrevanja po kapi. Med študijami, narejeni na človeški populaciji, prednačijo zlasti take, ki preučujejo preventivne vplive teh maščobnih kislin na pojav kapi, opazen pa je primanjkljaj raziskav, ki bi preverjale učinek omenjenih maščobnih kislin na patološke procese posamezne vrste kapi. Zaradi že dokazanih vplivov na nevrogenezo, sintezo nevrotrofinov in drugih procesov posledično predlagamo, da se v prihodnje nekoliko več raziskovalnih vprašanj usmeri tudi na omenjeno tematiko.

#### 4.3 ANTIOKSIDANTI

Antioksidanti so bioaktivne molekule, ki naše telo ščitijo pred oksidativnim stresom, zaradi katerega se v telesu tvorijo škodljivi prosti kisikovi radikali (ang. *reactive oxygen species* [ROS]). Ti nastanejo kot posledica metabolnih procesov, s svojo aktivnostjo pa poškodujejo celice in celične mehanizme (Slemmer, Shacka, Sweeney in Weber, 2008; Valko idr., 2006). Antioksidativna aktivnost pripomore k zmanjševanju škodljivih učinkov prostih radikalov preko treh glavnih mehanizmov delovanja: (1) zmanjšanja koncentracije ROS preko njihovega lovljenja (ang. *scavenging*), (2) preprečevanja razmnoževanja ROS tako, da s slednjim izmenjajo enega ali več protonov in (3) zmanjšanja oz. ustavitve nastajanja ROS s

tvorbo kelatnega kompleksa (ang. *complexing metal*) (Bazinet in Doyen, 2015). V splošnem lahko omenjeno skupino biološko aktivnih snovi razdelimo v dve večji skupini, in sicer na encimske in neencimske antioksidante (Valko idr., 2006). Encimske lahko nadalje delimo še na primarne (npr. superoksidna dismutaza, glutation peroksidaza, katalaza) in sekundarne (npr. glutation reduktaza), neencimske pa na minerale (npr. cink, selenij), karotenoide (npr.  $\beta$ -karoten, lutein), vitamine (npr. A, C in E), antioksidantske kofaktorje (npr. Q<sub>10</sub>), nizkomolekularne antioksidante (npr. glutation) ter na polifenole. Slednje lahko delimo še na flavonoide (npr. resveratrol, quecetin, flavanoli, izoflavanoidi itn.) in fenolne kisline (Shalaby in Shanab, 2013).

Oksidativni stres se v večji meri pojavlja tudi pri možganski kapi, zaradi česar lahko določeni antioksidanti omilijo posledice tudi pri tovrstnem nevrodegenerativnem stanju. Raziskave na živalskih modelih kažejo na vpliv različnih antioksidantov (npr. polifenolov, vitamina C) na zmanjšanje tveganja za pojav ishemične kapi in na zmanjšanje negativnih posledic, do katerih pride ob in po kapi (Slemmer idr., 2008). Največji delež tovrstnih študij je bilo narejenih za polifenole, natančneje za resveratrol. Izsledki teh študij pravijo, da se pozitivni učinki omenjene snovi pri rehabilitaciji po kapi kažejo predvsem v spodbujanju izražanja mRNA za BDNF (Rahvar idr., 2011), hkrati pa pripomore tudi k lovljenju prostih radikalov in njihovi nevtralizaciji, deluje kot protiapoptotski dejavnik (Bastianetto, Ménarda in Quirion, 2014; Lopez, Dempsey in Vemuganti, 2015) in zavira prekomerno aktivnost mikroglije, zaradi česar izkazuje tudi protivnetne učinke (Bastianetto idr., 2014; Girbovan in Plamondon, 2015). Pomembne učinke poleg resveratrola s svojo sposobnostjo induciranja sinteze in sproščanja nevrotrofičnih dejavnikov izkazujejo tudi flavonoidi (Xu idr., 2013).

Izsledki študij o vplivu antioksidantov na možgansko kap pri živalih so vzbudili zanimanje raziskovalcev za preučevanje omenjenih aktivnih snovi tudi pri ljudeh, pri čemer je glavni problem tovrstnih raziskav majhen vzorec ter primanjkljaj študij, ki bi vključevale kontrolirane poskuse (Slemmer idr., 2008).

Leta 2006 je bila narejena raziskava, katere namen je bil testirati hipotezo, da antioksidanti, natančneje vitamina E in C ob/ali brez prisotnosti vitaminov B vplivata na nevrodegenerativno stanje po ishemični kapi. V eksperimentalni protokol je bilo vključenih 96 oseb, in sicer v roku 12 ur po nastopu te kapi. Udeleženci so bili naključno razdeljeni v tri raziskovalne (tj. R1, R2 in R3) in kontrolno skupino, pri čemer je vsaka skupina vključevala 24 posameznikov. Udeleženci v R1 so naslednjih 14 dni dnevno (*per os*) prejeli 727 mg vitamina E in 500 mg vitamina C, tisti iz R2 so dnevno uživali vitamine iz skupine B (tj. 5 mg folne kisline, 5 mg B<sub>2</sub>, 50 mg B<sub>6</sub> in 0,4 mg B<sub>12</sub>), posamezniki v R3 so prejeli tako vitamina E in C kot tudi vitamine iz skupine B, kontrolna skupina pa ni prejela ničesar. Udeleženci vseh skupin so bili izenačeni po starosti in vrsti kapi, hkrati pa so bili deležni tudi standardne rehabilitacije po kapi. Pred začetkom raziskovalnega protokola ter sedmi in 14. dan po

njegovi uvedbi so raziskovalci naredili krvne teste, hkrati pa so pred začetkom, po 14 dneh in po treh mesecih naredili tudi funkcionalno oceno posameznika. Slednjo so naredili s pomočjo Bartelovega indeksa, ki se uporablja pri ocenjevanju posameznikove funkcionalne odvisnosti po kapi. Rezultati so pokazali, da zdravljenje bodisi samo z vitaminom E in C bodisi z vitaminom E, C in vitamini iz skupine B vpliva na porast antioksidativne aktivnosti po kapi, pri čemer slednja izkazuje protivnetne učinke. Ob omenjenih rezultatih je potrebno omeniti tudi to, da raziskovalci niso prepoznali nikakršnega sinergističnega delovanja med antioksidanti in vitamini iz skupine B (Ullegaddi, Powers in Gariballa, 2006).

Leta 2007 je bila izvedena retrospektivna študija, s katero so raziskovalci želeli preveriti vpliv vitamina C na funkcionalno okrevanje posameznikov, ki so prvič v življenju doživeli ishemično kap. V študiji je sodelovalo 23 posameznikov (13 moških in deset žensk), ki so bili izenačeni v lastnostih, ki vplivajo na funkcionalno okrevanje po kapi. Udeleženci raziskave so bili podhranjeni, na rehabilitacijski oddelek pa so bili sprejeti v roku  $11 \pm 6$  dni po ishemičnem dogodku. 12 mesecev po vključitvi v raziskavo so prejeli 1000 mg vitamina C na dan. Ob sprejemu in na dan odpustitve iz rehabilitacijske enote so raziskovalci s pomočjo FIM-a pri posamezniku ocenili funkcionalno neodvisnost, pri čemer so naredili tako skupno oceno kot tudi oceno kognicije in motorike, hkrati pa so za vsakega posameznika beležili tudi podatke o trajanju rehabilitacije in o vrsti odpusta (tj. domov ali v oskrbovano ustanovo). Rezultate, pridobljene na omenjeni skupini ljudi, so nato primerjali s 23 posamezniki, ki so bili z raziskovalno skupino izenačeni po demografskih značilnostih in zdravstvenem stanju. Sklep predstavljene raziskave je bil, da učinkov vitamina C na funkcionalno okrevanje ni moč zaslediti, kar pa je lahko posledica majhnega vzorca, prepozne administracije vitamina C, prevelikega odmerka (telo namreč ne zmore metabolizirati tolikšne količine vitamina C in ga posledično izloči) ali pa dejstva, da vitamini največkrat najučinkoviteje delujejo v medsebojni sinergiji z drugimi vitamini oz. biološko aktivnimi snovmi (Rabadi in Kristal, 2007).

Leta 2015 je iranska raziskovalna skupina izvedla študijo, katere glavni namen je bil ugotoviti učinke vitamina C na serumske ravni BDNF-ja pri neaktivnih mladih moških. V študiji je sodelovalo 18 zdravih neaktivnih moških, ki so bili naključno razdeljeni v raziskovalno (N=9) in kontrolno (N=9) skupino. Udeleženci prve skupine so en teden prejeli po 500 mg nadomestka vitamina C na dan, udeleženci kontrolne skupine pa so uživali placebo. Raziskovalci so pred in ob koncu vpeljave eksperimentalnega protokola posameznikom vzeli vzorce krvi, da so lahko izmerili koncentracijo BDNF-ja. Analiza podatkov je pokazala pomembno povečanje serumskih ravni BDNF-ja v raziskovalni skupini po enotedenskem prejemanju vitamina v primerjavi s kontrolno skupino (Nazari, Heydarpoor, Mofrad, Nazari in Nazari, 2015). Pomembno je poudariti, da smo pri predstavljeni raziskavi preučili le povzetek znanstvenega poročila, saj je bil preostali del slednjega napisan v iranščini. Kljub temu menimo, da bi bilo v prihodnje smiselno preveriti učinke omenjenega vitamina tudi pri posameznikih, ki okrevajo po možganski kapi. Skladno s predhodno omenjeno raziskavo

predlagamo, da se to naredi s pomočjo velike kontrolne klinične študije, v kateri se upoštevajo tudi lastnosti vitamina C (npr. v kakšnem odmerku je najučinkovitejši, kdaj po kapi ga je najbolje administrirati, kakšno je njegovo sinergistično delovanje z drugimi vitamini itn.).

Pri pregledu znanstvene literature smo naleteli tudi na raziskavo, v okviru katere so raziskovalci naredili metaanalizo randomiziranih placebo kontrolnih kliničnih študij, ki so preverjale učinek vitamina E na tveganje za ishemično ali hemoragično kap. Vključitvenim dejavnikom je zadostilo devet raziskav, ki so bile narejene do leta 2010, v le-te pa je bilo skupno vključenih 118.765 ljudi (59.357 jih je prejelo vitamin E in 59.408 placebo). Izmed devetih študij jih je sedem preverjalo učinek vitamina E na možgansko kap v splošnem, pet pa jih je podalo podatke tudi za specifično vrsto kapi (tj. za ishemično ali hemoragično kap). Analiza podatkov je pokazala, da uživanje vitamina E ni vplivalo na povečano tveganje za kap, pri čemer pa je njegovo dodatno uživanje zmanjšalo tveganje za pojav ishemične kapi za 10 % in za 22 % povečalo tveganje za hemoragično kap. Tudi ta študija je preverjala vplive čistega vitamina na tveganje za kap, hkrati pa je imela tudi nekaj metodoloških omejitev, kar je posledično lahko vplivalo na dobljeni rezultat (Schürks, Glynn, Rist, Tzourio in Kurth, 2010).

Raziskave o vplivu antioksidantov na okrevanje po kapi kažejo, da določeni antioksidanti lahko pripomorejo k protivnetnim procesom, ki so posledica patoloških procesov, pri čemer pa je potrebno poudariti, da je pri tovrstnih študijah moč zaslediti več metodoloških omejitev. Posledično bi bilo v prihodnje potrebno skrbneje oblikovati raziskovalne načrte, ki bi upoštevali način optimalne administracije specifičnega antioksidanta, hkrati pa bi bilo potrebno natančno preučiti tudi učinek posameznega antioksidanta na specifično vrsto možganske kapi, saj utegne imeti isti antioksidant blagodejne ali preventivne učinke na patološke procese pri določeni vrsti kapi, pri drugi vrsti pa utegne biti celo škodljiv.

#### 4.4 VITAMINI

Vitamini so heterogena skupina biološko aktivnih organskih snovi, ki so ključnega pomena za metabolne procese v telesu in nasploh za pravilno delovanje le-tega. V največji meri jih moramo v telo vnašati s prehrano, saj nekaterih izmed njih telo ni sposobno sintetizirati samo oz. je količina endogeno sintetiziranih vitaminov premajhna glede na metabolne zahteve (Finglas, 2003). Glede na njihovo topnost jih delimo v dve večji skupini, in sicer na vitamine topne v vodi in na vitamine topne v maščobi. V prvo skupino tako uvrščamo vitamine iz skupine B (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>7</sub>, B<sub>9</sub> in B<sub>12</sub>) in vitamin C, v drugo skupino pa vitamine A, D, E in K (Baj in Sieniawska, 2017). Po zaužitju se vitamini metabolizirajo v aktivne derivate in v takšni obliki primarno delujejo kot kofaktorji encimov. Vitamina A in D sta vključena tudi v uravnavanje izražanja genov, nekateri vitamini pa imajo tudi antioksidativne sposobnosti (Reichheld in Finan, 2001). V sledečem podpoglavju bomo na kratko predstavili predvsem

učinke vitamina D in vitaminov iz skupine B na posledice možganske kapi. Antioksidativni učinki vitamina E in C so predstavljeni v predhodnem podpoglavju (4.3 Antioksidanti).

#### 4.4.1 Pomanjkanje vitamina D

V študiji iz leta 2017 je sodelovalo 60 posameznikov (40 moških in 20 žensk), ki so utrpeli ishemično kap in so imeli diagnosticirano pomanjkanje vitamina D. Ob sprejemu na rehabilitacijski oddelek so bili naključno razdeljeni bodisi v raziskovalno skupino, ki je prejela enkratni intramuskularni velik odmerek (6 lac IU) vitamina D, bodisi v kontrolno skupino, ki vitamina D ni prejela. Raziskovalci so se odločili za tovrsten način aplikacije vitamina D zaradi dosedanjih izsledkov raziskav, ki kažejo, da je pri tako apliciranem vitaminu njegov učinek najoptimalnejši. Pred študijo in po treh mesecih študije so opravili krvne teste in ocenili funkcionalno stanje posameznika (ocena je bila narejena s pomočjo Skandinavske lestvice za možgansko kap; ang. *Scandinavian Stroke Scale* [SSS]). Rezultati so pokazali v povprečju za 6,39 točke višji dosežek na SSS-ju pri posameznikih, ki so prejeli vitamin D, medtem ko je bil pri posameznikih, ki vitamina D niso prejeli, ta dosežek višji le za 2,5 točke (Narasimhan in Balasubramanian, 2017). Omenjeni rezultati so skladni z ugotovitvijo, da raven vitamina D pozitivno korelira s funkcionalnim izidom po ishemični kapi (Alfieri idr., 2016; Wei in Kuang, 2018).

Poleg vpliva vitamina D na funkcionalni izid po kapi raziskovalce zanima tudi povezava med pomanjkanjem vitamina D ter resnostjo in obsegom poškodb pri kapi. Slednje je preučevala raziskava iz leta 2018. Vanjo je bilo vključenih 235 udeležencev, ki so utrpeli ishemično kap. Ob vključitvi v študijo so raziskovalci za namene ugotavljanja morebitnega pomanjkanja vitamina D in določanja ravni vnetnih markerjev opravili krvne teste, prav tako so s pomočjo NIHSS-ja naredili tudi oceno nevrološkega stanja. Z difuzijsko obteženim slikanjem so ocenili tudi obseg poškodb, ki so nastale kot posledica kapi. Rezultati so pokazali, da lahko pomanjkanje vitamina D služi kot zgodnji pokazatelj večjega obsega poškodb po ishemičnem dogodku in s tem tudi slabšega nevrološkega izida (Li idr., 2018). Podobno je ugotovila tudi novejša študija, ki je fenomen pomanjkanja omejenega vitamina preučevala na starejši populaciji ljudi (Lelli idr., 2019).

Leta 2018 je bila narejena raziskava, ki je preverjala učinke pomanjkanja vitamina D na kognitivne sposobnosti posameznika po preživelih ishemični kapi. V študijo je bilo vključenih 354 oseb. V časovnem obdobju 24 ur po sprejemu na rehabilitacijski oddelek so raziskovalci posamezniku odvzeli krvni vzorec, s katerim so preverili raven vitamina D v krvi, hkrati pa so ocenili tudi njegovo nevrološko stanje s pomočjo NIHSS-ja. En mesec po standardnem rehabilitacijskem postopku so z MMSE-jem ocenili posameznikovo kognitivno stanje in ob odpustu z rehabilitacije še njegovo funkcionalno stanje s pomočjo Bartelovega indeksa. Rezultati raziskave so pokazali, da je večja verjetnost za razvoj kognitivnih disfunkcij pri



posameznikov s pomanjkanjem vitamina D kot pri tistih, ki pomanjkanja nimajo. Hkrati so pokazali tudi povezavo med pomanjkanjem vitamina D in razvojem kognitivne okrnjenosti po ishemični kapi (Chen idr., 2018).

Pomen vitamina D pri možganski kapi bi lahko pojasnila njegova protivnetna aktivnost. Raziskovalci Wang, Zhu, Liu, Tu in He (2018) so izvedli raziskavo, katere glavni namen je bil ugotoviti povezavo med pomanjkanjem vitamina D in učinki na vnetne markerje ter depresijo, ki se pojavi po ishemični kapi. V študiji je sodelovalo 152 posameznikov, katerim so prvi dan (zjutraj) po sprejetju na rehabilitacijski oddelek vzeli vzorec krvi. S pomočjo slednjega so raziskovalci izmerili raven vitamina D in raven vnetnih markerjev. Ob sprejemu so s pomočjo NIHSS-ja ocenili tudi posameznikovo nevrološkega stanje, tri do pet dni po vključitvi v raziskavo pa so z MMSE-jem ocenili še njegove kognitivne sposobnosti. En mesec po začetku so za posameznega udeleženca raziskave izpolnili še 17-stopenjsko Hamiltonovo lestvico depresivnosti (ang. Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D]). Izsledki so pokazali, da nizke ravni vitamina D pripomorejo k višjim ravnem vnetnih markerjev in k večji verjetnosti za depresijo po možganski kapi (Wang idr., 2018).

#### **4.4.2 Pomanjkanje vitamina B**

Raziskave na živalskih modelih kažejo, da imajo vitamini B pomembno vlogo pri pravilnem delovanju možganov. Njihov primanjkljaj pripomore k višjim ravnem homocisteina, ki se domnevno povezuje z večjim tveganjem za možgansko kap. Zmanjšanje serumske ravni homocisteina s pomočjo dodajanja vitaminov B pred in po kapi pripomore k boljšemu motoričnemu okrevanju ter povečani proliferaciji nevronov, nevroplastičnosti in antioksidativni aktivnosti (Jadavji, Emmerson, MacFarlane, Willmore in Smith, 2017). Vitamini B k večji nevroplastičnosti najverjetneje pripomorejo preko spodbujanja izražanja BDNF-ja (Keerthi in Jadavji, 2019).

Pozitivni učinek vitaminov B na zmanjšanje ravni homocisteina je pokazala tudi metaanaliza iz leta 2015. Slednja je vključila študije, opravljene med letoma 1960 in 2015, ki so preučevale vpliv dodajanja vitaminov B na plazemske ravni homocisteina pri posameznikih, ki so utrpeli ishemično kap. Hkrati so vključene študije morale preučevati tudi vpliv vitaminov B na klinični izid po kapi. Vsem predpostavljenim kriterijem je zadostilo 12 raziskav, ki so skupno vključevale 7474 udeležencev. Sklep metaanalize je bil, da dodajanje vitaminov B pomembno pripomore k zmanjšanju ravni homocisteina v plazmi in pripomore k manjši verjetnosti ponovitve ishemičnega dogodka (Wang, Cui, Nan in Yu, 2015). Pozitiven vpliv vitaminov B na zmanjšanje ravni homocisteina in s tem na manjše tveganje za pojav srčno-žilnih bolezni potrjuje tudi metaanaliza, ki so jo opravili Tian, Yang, Cui, Zhou in Zhou (2017).

V skladu z zgoraj predstavljenimi izsledki pa si je smiselno pogledati tudi izsledke neintervencijske prospektivne klinične študije, ki so jo opravili Markišić, Pavlović in Pavlović (2017), ki so skušali ugotoviti povezavo med funkcionalnim okrevanjem po ishemični kapi in vitaminom B<sub>12</sub>, D ter homocisteinom. Rezultati na 50 posameznikih so namreč pokazali, da je izid po kapi pozitivno povezan z vitaminom B<sub>12</sub>, korelacije med izidom in vitaminom D oz. homocisteinom pa niso potrdili (Markišić idr., 2017).

Zmanjšanje ravni homocisteina s pomočjo vitaminov B<sub>9</sub>, B<sub>6</sub> in B<sub>12</sub> domnevno pripomore tudi k zmanjšanju pojava depresije, katere prevalenca je precej pogosta pri posameznikih, ki preživijo možgansko kap. Slednje je pokazala randomizirana dvojno slepa placebo-kontrolna raziskava iz leta 2010, ki je vključevala 273 oseb, ki so preživeli ishemično ali hemoragično kap ali pa travmatično poškodbo možganov (ang. *traumatic brain injury* [TBI]). Udeleženci so bili naključno razvrščeni v eksperimentalno (N=136) in kontrolno skupino (N=137). Posamezniki iz prve skupine so dnevno prejeli 2 mg B<sub>9</sub>, 25 mg B<sub>6</sub> in 0,5 mg B<sub>12</sub> (v obliki tablete ali pa raztopljeno v vodi za posameznike, ki so imeli nazogastrično sondo), posamezniki iz druge skupine pa so prejeli placebo tablete, ki so se z vitaminskimi ujemale tako po obliki, velikosti in teži kot tudi po barvi in vonju. Z namenom ugotavljanja blage oz. hude depresije so v študiji raziskovalci uporabljali Mini mednarodni nevropsihiatrični intervju (ang. *Mini-International Neuropsychiatric Interview* [MINI]). Sledenje posameznikovem stanju je potekalo vsakih šest mesecev od vključitve v raziskavo vse do njenega zaključka (tj. od 2008 do junija 2009). Sklep raziskave je bil, da uživanje vitaminov iz skupine B pomembno zniža verjetnost za blago oz. hudo depresijo po preživelih kapi oz. prehodnem ishemičnem napadu (Almeida idr., 2010).

Večina študij, ki preučuje učinke vitaminov na patologijo pri kapi, kaže, da vitamini pomembno pripomorejo tako k izidu po kapi kot tudi k meri okrevanja po kapi. Nekateri izmed njih izkazujejo tudi preventive učinke na komorbidna stanja, kot je npr. depresija, ki se pojavi po kapi. V kolikor je pri posamezniku, ki doživi kap, opazno pomanjkanje vitaminov, na podlagi zgoraj predstavljenih izsledkov predlagamo, da se ta primanjkljaj nadomesti, saj lahko to vodi v spodbujanje procesov nevroplastičnosti, hkrati pa tudi k boljšemu funkcionalnemu in kognitivnemu okrevanju po kapi.

#### 4.5 CINK

Cink (Zn<sup>2+</sup>) je kovinski ion, ki se nahaja v vseh telesnih tekočinah in tkivih ter je ključnega pomena za pravilno delovanje številnih biokemičnih procesov (King in Keen, 2004; Travaglia in La Mendola, 2017). Opredeljujejo ga namreč številne različne fiziološke funkcije, med katere sodi tudi ohranjanje pravilnega delovanja imunskega sistema in celičnega metabolizma (Galasso in Dyck, 2007). Je kofaktor številnih encimov in transkripcijskih dejavnikov, njegovo raven v celicah pa uravnava aktivnost transportnih beljakovin, ionskih kanalčkov in

znotrajceličnih vezavnih beljakovin (Shuttleworth in Weiss, 2011). Ocenjujejo, da človeški proteom vsebuje približno 3000 proteinov, ki vsebujejo cink, ta pa je namenjen signaliziranju ter ima katalitično in strukturno vlogo (Qi in Liu, 2017). Med drugim je cink tudi pleiotropni modulator živčne in možganske aktivnosti (Frazzini idr., 2018). V možganih je večinoma vezan na beljakovine metalotioneina in na od cinka odvisne transportne transkripcijske dejavnike, približno 10 % pa se ga nahaja v obliki prostega iona (Travaglia in La Mendola, 2017). V tej obliki se nahaja zlasti v sinaptičnih veziklih v glutamatnih nevronih (Qi in Liu, 2017). Cink je ključen element za fiziologijo možganov, saj modulira ravni BDNF-ja in drugih živčnih prenašalcev (Travaglia in La Mendola, 2017), hkrati pa uravnava tudi prenos sinaptičnih signalov, apoptozo in izražanje gena za metalotionein (King in Keen, 2004).

Pomembno je poudariti, da cink poleg vseh pozitivnih učinkov na osrednji živčni sistem izkazuje tudi nevrotoksične učinke. V zadnjih nekaj letih so se raziskovalci precej ukvarjali s preučevanjem vloge cinka pri ishemični kapi (Shuttleworth in Weiss, 2011). Izsledki tovrstnih raziskav kažejo, da se nevrotoksičnost cinka izrazi zlasti, kadar njegova zunajcelična koncentracija močno naraste (Qi in Liu, 2017; Shuttleworth in Weiss, 2011). Domnevajo, da k primarni nevrotoksičnosti pripomoreta predvsem progresivno izpraznenje presinaptičnih ravni adenzinotriposfata (ATP) in širjenje vala depolarizacije nevronov, k zamaknjeni neurodegeneraciji oz. nevrotoksičnosti pa pripomorejo AMPA-receptorji, ki jim primanjkuje GluR2-vezavna podenota. Posledica omenjenega je, da so le-ti prepustni tako za kalcij kot cink, s čimer se posledično poveča njuna koncentracija. Poleg omenjenega k nevrotoksičnosti pripomore tudi porast znotrajceličnih ravni cinka, do katerega pride zaradi oksidativnega stresa in acidoze pri ishemiji. Posledice povečanih ravni cinka so poškodbe nevronov, okrnjen celični metabolizem (Shuttleworth in Weiss, 2011) in okvara prepustnosti krvno-možganske bariere po ishemični kapi (Qi in Liu, 2017).

Prej predstavljena dejstva o cinku so motivirala raziskovalce, da so preučevali pomen njegove koncentracije ob možganski kapi. Njegovi nevrotoksični učinki se namreč pričnejo izražati bodisi ob njegovem primanjkljaju bodisi ob presežku. Izsledki raziskav kažejo, da pomanjkanje cinka vodi do sprememb čustvovanja ter motenj učenja, pozornosti in spomina, povečane ravni pa pripomorejo k nevrotoksičnosti. Po drugi strani dodajanje cinka ob njegovem primanjkljaju pripomore k zmanjšanju obsega poškodb po ishemični kapi in k boljšemu funkcionalnemu izidu po kapi (Aquilani idr., 2011). Hkrati naj bi dodajanje cinka pripomoglo tudi k izboljšanju simptomov depresije (Solati, Jazayeri, Tehrani-Doost, Mahmoodianfard in Gohari, 2015). Omenjeni učinki so domnevno posledica povečanega izražanja BDNF-ja, ki ga povzroči cink (Ciešlik idr., 2011; Nowak idr., 2004; Solati idr., 2015).

V randomizirani dvojno slepi placebo-kontrolni raziskavi iz leta 2009 je sodelovalo 26 oseb, ki so doživele možgansko kap ter so imele normalen energijski in beljakovinski vnos, nizko

raven cinka ter so bile izenačene po demografskih, kliničnih in funkcionalnih lastnostih. Ob vključitvi v raziskavo so raziskovalci s pomočjo NIHSS-ja ocenili posameznikovo nevrološko stanje, hkrati pa so izmerili tudi njegovo telesno maso in višino ter analizirali njegovo prehransko stanje. Udeležence so naključno razvrstili bodisi v raziskovalno (N=13) bodisi v kontrolno skupino (N=13). Posamezniki v raziskovalni skupini so naslednjih 30 dni v obliki emulzije cinkovega sulfata prejeli 10 mg cinka na dan (ob 10. uri zjutraj), posamezniki v kontrolni skupini pa so v istem odmerku in ob istem času prejeli placebo (tj. 10 mg emulzije celuloze). Ves čas študije so raziskovalci beležili tudi informacije o količini in vrsti zaužite hrane. Ob koncu eksperimentalnega protokola so izhodiščne meritve ponovili. Ugotovili so, da je bilo izboljšanje na NIHSS-ju pomembno večje v raziskovalni skupini v primerjavi s kontrolno, zaradi česar sklepajo, da lahko normalizacija ravni cinka ob njegovem primanjkljaju pripomore k boljšemu nevrološkemu okrevanju (Aquilani idr., 2009).

Leto kasneje je bila narejena prospektivna študija, katere namen je bil preveriti povezavo med ravnmi cinka in resnostjo travmatične poškodbe možganov ali ishemične kapi. Glavni namen študije je bil ugotoviti povezavo med ravnmi cinka in funkcionalnim okrevanjem po omenjenima neurodegenerativnima dogodkoma. Vzorec je vključeval 224 udeležencev, pri čemer jih je 158 utrpelo ishemično kap, 74 pa travmatično poškodbo možganov. Ob sprejemu v raziskavo so posamezniku odvzeli krvni vzorec (za določitev ravni cinka), hkrati pa so s pomočjo NIHSS-ja naredili tudi oceno nevrološkega stanja in oceno funkcionalnega stanja (s pomočjo Modificirane Rankinove lestvice [mRS]). Omenjeni oceni so ponovili tudi ob odpustu iz bolnišnične oskrbe. Rezultati so razkrili, da se nizke ravni cinka v večji meri pojavljajo pri ishemični kapi kot pri travmatični poškodbi možganov in da so nižje ravni cinka pri kapi povezane s slabšim funkcionalnim okrevanjem oz. stanjem (Bhatt idr., 2010). Raziskava iz leta 2017, ki je preverjala povezavo med ravnjo cinka in resnostjo ishemične kapi ter funkcionalnim izidom, je nakazala podobne zaključke kot predhodno omenjena študija. Vključevala je 200 udeležencev, ki so utrpeli ishemično kap, hkrati pa je vsebovala tudi kontrolno skupino zdravih posameznikov, ki so bili z raziskovalno skupino izenačeni po spolu in starosti ter v svoji zdravstveni zgodovini niso imeli ishemične kapi. Tudi pri tej raziskavi so raziskovalci prišli do enakega sklepa kot tisti iz leta 2009, tj. nizke ravni cinka se povezujejo s težjo obliko kapi in slabšim funkcionalnim izidom po kapi (Rautaray in Sarkar, 2017).

Na podlagi dosedanjih raziskav lahko sklenemo, da je pri ishemični kapi ravnovesje cinka v večji meri moteno v smeri njegovega primanjkljaja in v kolikor se to odkrije pravočasno, lahko dodajanje cinka pripomore k boljšemu izidu po kapi.

## 4.6 TELESNA AKTIVNOST

S pojmom telesna aktivnost opredeljujemo vsakršno aktivnost oz. trening, ki povzroči opazno spremembo v srčnem utripu, pri čemer se ta pomembno razlikuje od srčnega utripa v stanju mirovanja. Tako lahko v omenjeno vrsto aktivnosti uvrstimo različne športe, telesne treninge, načrtovane vaje in vadbe ter številne prostočasne aktivnosti (Svensson, Lexell in Deierborg, 2014). Pozitivni učinki telesne aktivnosti na posameznikovo zdravje so že zelo dobro raziskani in potrjeni. Dokazano je, da je povezana z zmanjšanjem tveganja za splošno umrljivost in za številna kronična zdravstvena stanja, kot so kardiovaskularne bolezni, rakava stanja vseh vrst, sladkorna bolezen tipa 2, visok krvni tlak itn. (Warburton in Bredin, 2017). Hkrati pripomore tudi k počasnejšemu napredku in izražanju simptomov pri kroničnih boleznih (Svensson idr., 2014). Zaradi številnih pozitivnih učinkov na telo je telesna aktivnost zanimiva tudi na področju nevrorehabilitacije po možganski kapi.

Raziskovanje vpliva telesne vadbe na nevrodegenerativne in srčno-žilne bolezni je fenomen, katerega raziskovanje se je pričelo nedolgo časa nazaj. Zadnjih nekaj desetletij so se pojavile številne študije na živalskih modelih, ki izkazujejo prepričljive pozitivne učinke telesne aktivnosti na telesu škodljive procese, kot sta vnetje in nevrodegeneracija, ter na procese nevroplastičnosti, kognicije in motorike (Svensson idr., 2014). Omenjeni izsledki so vzbudili zanimanje za preučevanje učinkov telesne aktivnosti tudi v kliničnem kontekstu in tako je bilo do danes opravljenih že precej raziskav, ki so se ukvarjale s preučevanjem učinka različnih vrst vadbe na posameznikov proces okrevanja po možganski kapi.

Številne študije dokazujejo vpliv telesne aktivnosti na povečano nevroplastičnost in učinkovitejše okrevanje posameznika po kapi (Zoladz in Pilc, 2010). K slednjemu pripomorejo številne molekularne signalne poti, pri čemer naj bi bil ravno BDNF ključni spodbujevalec omenjenih procesov (Mang, Campbell, Ross in Boyd, 2013). Mehanizmi aktivacije BDNF-ja preko telesne vadbe sicer še niso povsem pojasnjeni, kljub temu pa novejša študija na živalskem modelu osvetljuje potencialni mehanizem. Vadba domnevno povzroči sproščanje endogenega metabolita  $\beta$ -hidroksibutrata, ki je sposoben indukcije od aktivnosti odvisnega BDNF-promotorja I in s tem izražanja gena za BDNF (Sleiman idr., 2016).

V splošnem pri rehabilitaciji po kapi prevladujejo različne modalitete telesne aktivnosti (Han idr., 2017; Mang idr., 2013; Tiozzo idr., 2015). Slednje so (1) aerobna vadba, ki je primarno namenjena izboljševanju kardiovaskularnega fitnesa, (2) vadba za moč, ki je namenjena izboljševanju mišične moči, (3) pristop, ki združuje prej omenjeni vrsti vadbe (Tiozzo idr., 2015), (4) vaje za fleksibilnost, ki pripomorejo k problemom z mišično spastičnostjo, preprečujejo kontrakture mišic in nasploh pripomorejo k izboljšanju motoričnih funkcij ter (5) raztezne vaje, ki preprečujejo krajšanje mišic, zmanjšujejo spastičnost in otrdelost sklepov ter

pripomorejo k izboljšanju splošnega delovanja posameznika (Han idr., 2017). Med omenjenimi vrstami telesne aktivnosti aerobna vadba izkazuje največji vpliv na sproščanje BDNF-ja (Alcantara idr., 2018; Mang idr., 2013; Kramer, Hung in Brodtmann, 2019).

Predhodno omenjena vrsta vadbe je učinkovita metoda, ki se pogosto uporablja pri rehabilitaciji po težjih možganskih poškodbah (El-Sayes, Harasym, Turco, Locke in Nelson, 2019). Njeni pozitivni učinki pri kapi se izražajo v obliki izboljšanja aerobne in kardiovaskularne zmogljivosti, hoje, ravnotežja, mobilnosti, kognitivnega napredka itn (Han idr., 2017). Nekatere izmed študij tako dokazujejo vpliv aerobne vadbe na znižanje krvnega tlaka (Wang idr., 2018) ter na izboljšanje kognitivnega nadzora in pozornosti (Swatridge, Regan, Staines, Roy in Middleton, 2017). Inicijacija nevropastičnosti pri redni vadbi je že precej dobro raziskana, mehanizem pri občasni vadbi pa še ne povsem, čeprav tudi takšna vadba vpliva na povečano izločanje živčnih prenašalcev in na boljšo komunikacijo med možganskimi centri. Redna vadba vpliva na procese večje plastičnosti na molekularni, celični in strukturni ravni (El-Sayes idr., 2019). Na molekularni ravni pripomore k večji koncentraciji BDNF-ja, IGF-1 in žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (ang. vascular endothelial growth factor [VEGF]) (Cotman, Berchtold in Christie, 2007), hkrati pa pripomore tudi k večjemu prehodu BDNF-ja v možgane ter s tem vpliva na njegove signalne poti in na prepisovanje gena za BDNF (Currie, Ramsbottom, Ludlow, Nevill in Gilder, 2009). Na celični ravni prej naštetih rastnih dejavnikov nato sprožijo celične procese, kot so nevrogeneza, sinaptogeneza, angiogeneza in gliogeneza. To pripomore k strukturnim spremembam, ki se izražajo kot povečanje volumna sivine v frontalnem, temporalnem, parietalnem in okcipitalnem predelu možganov ter v hipokampusu, malih možganih, predelu inzule in v bazalnih ganglijih, hkrati pa se kažejo tudi v povečanju volumna beline v frontalnem, parietalnem in okcipitalnem režnju. Omenjene spremembe navsezadnje pripomorejo tudi k funkcionalnemu in vedenjskemu okrevanju po kapi, ki se izražata v boljših motoričnih in kognitivnih sposobnostih posameznika, ki okreva po kapi (El-Sayes idr., 2019).

Raziskava iz leta 2010 je ena izmed prvih metaanaliz, ki je skušala povzeti izsledke raziskav, narejenih na ljudeh, in sicer o vplivu telesne aktivnosti na izražanje serumskega oz. plazemskega BDNF-ja. Vsem pogojem metaanalize je zadostilo skupno 24 študij, in sicer devet randomiziranih kontrolnih poskusov, en randomiziran poskus, pet nerandomiziranih kontrolnih poskusov, pet nerandomiziranih poskusov brez kontrolne skupine in štiri retrospektivne opazovalne študije. 86 % omenjenih študij, narejenih bodisi na populaciji zdravih posameznikov bodisi na populaciji posameznikov s kroničnimi boleznimi oz. nezmožnostmi, je pokazalo, da že akutna aerobna vadba povzroči predvsem prehodni porast v koncentraciji serumskega oz. plazemskega BDNF-ja (Knaepen, Goekint, Heyman in Meeusen, 2010). To potrjujejo tudi številne novejšje študije, ki dokazujejo vpliv tako akutne kot kronične vadbe na povišane ravni BDNF-ja v krvi (Huang, Larsen, Ried-Larsen, Møller in Andersen, 2013; Szuhany, Bugatti in Otto, 2015).

Pregledali smo tudi znanstveno literaturo na temo raziskav, ki so bile narejene na klinični populaciji posameznikov z nevrološkimi motnjami. V letu 2017 so Mackay, Kuys in Brauer (2017) naredili metaanalizo, katere glavni namen je bil preučiti učinke aerobne telesne vadbe na izražanje BDNF-ja. Metaanaliza predstavlja pregled študij, ki so vključevale akutno ali kronično aerobno telesno vadbo ali kombinacijo obojega in so kot primarni izid preverjale spremembo v koncentraciji serumskega/plazemskega BDNF-ja. Vključitvenim dejavnikom je zadostilo 11 raziskav, pri čemer so njihovi zaključki kazali zlasti na pomembno povečanje koncentracije BDNF-ja po kronični aerobni vadbi. Porast je bil opazen tudi v primeru kombinacije kronične z akutno aerobno vadbo, rezultati vpliva same akutne vadbe na raven BDNF-ja pa so bili mešani. Na podlagi dobljenih rezultatov so avtorji metaanalize podali sklep, da lahko aerobna vadba z vplivom na BDNF pripomore k večji nevroplastičnosti po možganski poškodbi (Mackay idr., 2017).

V primerjavi s prej omenjenimi raziskavami, ki so skušale zgolj potrditi vpliv aerobne vadbe na izražanje BDNF-ja, pa se novejše študije osredotočajo tudi na dejavnike vadbe, kot sta npr. intenziteta in količina vadbe. Le-te skušajo identificirati najbolj optimalen način vadbe z namenom čim učinkovitejšega vpliva na procese rehabilitacije. Tako je raziskovalna skupina Carvalha de Morais izvedla študijo, v kateri je sodelovalo deset posameznikov, ki so v preteklih šestih mesecih doživeli ishemično kap. Namen raziskave je bil ugotoviti učinek enkratne blage in zmerne telesne aerobne vadbe na raven BDNF-ja pri posameznikih, ki okrevajo po kapi. Udeleženci, ki so zadostili vključitvenim dejavnikom, so pred začetkom študije izpolnili sociodemografski vprašalnik in vprašalnik o zdravstvenem stanju, hkrati pa so raziskovalci za vsakega posameznika preračunali tudi indeks telesne mase ter opravili klinično oceno. Slednja je vključevala administracijo HAM-D-ja in lestvice utrujenosti (ang. *Fatigue Severity Scale* [FSS]) ter MMSE-ja za kognitivno oceno, klinično oceno pa je sestavljal tudi šestminutni test hoje za preverjanje funkcionalne kapacitete posameznika. Po uvodnem delu je sledil eksperimentalni protokol, ki je v roku dveh tednov vključeval dve 60 minut trajajoči aerobni vadbi (prvi teden je bila blaga, drugi teden pa zmerno intenzivna vadba). Posamezna vadba je vključevala hojo, in sicer najprej 15 minut progresivne hoje, v okviru katere je posameznik dosegel tarčni srčni utrip (slednji je bil 50–63 % maksimalnega srčnega utripa v primeru blage intenzivnosti in 64–76 % maksimalnega srčnega utripa v primeru zmerne intenzivnosti), zatem 30 minut hoje v tarčni intenzivnosti s postopno upočasnitvijo ob koncu, po posamezni vadbi pa so posamezniki opravili še 15-minutno raztezanje. Pred in po vsaki vadbi so raziskovalci opravili meritve vitalnih znakov (tj. krvni tlak, zasičenost s kisikom, srčni utrip, hitrost dihanja in zaznavanje utrujenosti s t.i. Borg Rating of Perceived Exertion Scale). Tik pred in takoj po posamezni vaji je bil z namenom ugotavljanja ravni BDNF-ja posamezniku odvzet tudi krvni vzorec. Rezultati študije so pokazali, da 30-minutna akutna zmerna aerobna vadba povzroči dvig serumskega BDNF-ja, pri čemer tega učinka pri vadbi blage intenzivnosti ni bilo zaslediti (Carvalho de Morais idr., 2017). Slednje je skladno z izsledki študij, ki pravijo, da je vpliv aerobne vadbe na izražanje

BDNF-ja pri zdravih posameznikih največji pri intenzivni aerobni telesni vadbi (tj. pri  $\geq 80\%$  maksimalnega srčnega utripa), ki traja med 30 in 40 minut (Jeon in Ha, 2017; Jiménez-Maldonado, Rentería, García-Suárez, Moncada-Jiménez in Freire-Royes, 2018; Schmolesky, Webb in Hansen, 2013).

Pomembno je poudariti, da si raziskovalci še niso povsem enotni o tem, kdaj je najbolj optimalen časovni okvir za začetek telesne vadbe pri osebi, ki okreva po kapi. Obstoječi izsledki študij namreč kažejo, da lahko ima pre zgodaj začeta vadba celo negativen učinek na proces okrevanja, hkrati pa se nakazuje tudi, da zgodnja vpeljava telesne vadbe pomembno pripomore k spodbujanju okrevanja. Posamezniku, ki je preživel kap, v največji meri pomaga blaga do zmerno intenzivna aerobna vadba. Slednja domnevno vpliva na procese možganskega edema, apoptozo in oksidativni stres ter aktivira izražanje nevrotrofičnih dejavnikov, ki pripomorejo k procesom nevroprotekcije (Xing idr., 2018).

Na podlagi pregleda večjega števila znanstvene literature lahko zaključimo, da telesna aktivnost, še posebej aerobna vadba, vpliva na večje ravni BDNF-ja v telesu, zaradi česar bi le-to lahko še učinkoviteje in v večji meri uporabljali za namene spodbujanja nevroplastičnosti po možganski kapi. Rezultati novejših raziskav namreč kažejo, da se v obstoječih nevrorehabilitacijskih ustanovah še vedno premalo upošteva smernice, ki narekujejo intenzivno rehabilitacijo posameznikov po kapi. Ti še vedno večji del okrevanja preživijo v sedečem položaju (ang. *sedentary lifestyle*) in so deležni premalo pogostih in intenzivnih vaj, s katerimi bi se njihovo okrevanje lahko optimiziralo (Barret idr., 2018). Raziskovanje predstavljenih teme je v današnjem času zelo aktualno, kar izkazuje tudi letošnji raziskovalni protokol za klinično študijo D. Oliveira in sodelavcev (2019).



## 5 ZAKLJUČEK

Pridobljene možganske poškodbe, med katere sodi tudi možganska kap, v današnjem času predstavljajo vse večje breme za obbolele posameznike, njihove svojce in nasploh za celotno družbo ter socioekonomski razvoj države. Preučevanje in razvijanje potencialno novih načinov zdravljenja tovrstnih nevrodegenerativnih poškodb tako postaja vse večja prioriteta (Roth, 2018; Vanderbeken in Kerckhofs, 2016). V magistrskem delu smo podrobneje opisali opredelitev in vrste možganske kapi ter njeno problematiko tako na globalni kot evropski ravni. Nadalje smo se seznanili s ključnimi procesi okrevanja po kapi in nekoliko podrobneje tudi z BDNF-jem in mehanizmi njegovega izražanja, sinteze, transporta, sproščanja in delovanja. Hkrati smo osvetlili tudi njegov pomen pri okrevanju po možganski kapi. Osrednji del pričujočega dela pa vsebuje pregled pomembnejših znanstvenih raziskav na temo vpliva prehrane, natančneje makro- in mikrohranil ter telesne aktivnosti na izražanje BDNF-ja.

Kap je kompleksno nevrodegenerativno stanje, katerega zdravstvena obravnava je lahko precej otežena. Kljub obstoječim metodam nevrološkega zdravljenja in fizioterapije je okrevanje po kapi namreč v redkih primerih popolno, zaradi česar znanstveniki vse bolj preučujejo inovativne pristope spodbujanja telesnih endogenih regenerativnih sposobnosti. Trenutno lahko kot najučinkovitejši tovrstni metodi opredelimo terapijo s celicami in nevromodulacijo, saj le-ti izkazujeta največje pozitivne učinke na proces okrevanja po kapi (Azad, Veeravagu in Steinberg, 2016). V magistrskem delu smo se osredotočili predvsem na proces nevromodulacije BDNF-ja, ki je ključni nevrotrofin, vpleten v delovanje tako zdravih kot poškodovanih možganov (Park in Poo, 2013). Preučili smo, kako vnos različnih mikro- in makrohranil ter telesna aktivnost vplivajo na večjo stopnjo njegovega izražanja. Pri objektivnem in kritičnem pregledu znanstvene literature smo ugotovili, da so serumske ravni BDNF-ja po kapi običajno znižane, kar se povezuje s slabšim funkcionalnim stanjem, večjim obsegom poškodb in slabšim okrevanjem po kapi. Hkrati tovrstna možganska poškodba vodi tudi do porušanja ravnovesja antioksidantov ter makro- in mikrohranil, ki vplivajo na sintezo BDNF-ja. Na podlagi izsledkov večjega števila raziskav sklepamo, da lahko pomanjkanje proteinov, vitaminov B in D, omega-3-maščobnih kislin in nekaterih antioksidantov (npr. vitamina C in E) ter cinka vodi do slabšega izida in okrevanja po kapi. Posledično lahko dodaten vnos omenjenih biološko aktivnih snovi vodi do večjega izražanja BDNF-ja in s tem do boljših rezultatov okrevanja. K temu v veliki meri pripomore tudi aerobna telesna aktivnost, ki prav tako vpliva na povečano izražanje BDNF-ja in doprinese h krepitvi telesnih endogenih regeneracijskih procesov, ki so ključnega pomena pri okrevanju posameznika po težjih možganskih poškodbah.

Kritičen in objektivni pristop pri pisanju magistrskega dela od nas terjata tudi osvetlitev nekaterih pomanjkljivosti tega dela. Predstavljene ugotovitve v delu niso rezultat metaanalize,

temveč so rezultat analize vsebine in pregleda obstoječe znanstvene literature. Posledično obstaja verjetnost, da smo kakšno izmed pomembnejših raziskav spregledali. Hkrati je ena izmed pomanjkljivosti dela tudi ta, da se predstavljeni izsledki v večji meri nanašajo na ishemično kap, ne pa tudi na možgansko krvavitev. Omenjena pomanjkljivost je odraz tega, da je večina raziskav narejena na področju ishemične kapi, kar pa hkrati pomeni, da bi se moralo preučevanje potencialno novih pristopov zdravljenja v večji meri razširiti tudi na področje možganske krvavitve. Največja izmed pomanjkljivosti pa je po našem mnenju dejstvo, da imajo raziskave, ki so vključene v pričujoče delo, precejšnje metodolške omejitve, med katere sodi majhen vzorec, posredno preverjanje vpliva posamezne intervence na mero okrevanja po možganski kapi in odsotnost kontrolne skupine. Kljub temu zaključujemo, da preučevanje v delu predstavljene tematike izkazuje velik potencial za proces rehabilitacije po kapi in posledično apeliramo, da se izsledke v delu omenjenih raziskav še natančneje preuči in se jih vključi v proces nevrorehabilitacije po možganski kapi, da le-ta postane še celovitejši in učinkovitejši.

Ob koncu bi želeli poudariti, da je področje oskrbe posameznikov z možgansko kapjo v Sloveniji v primerjavi z nekaterimi drugimi razvitimi evropskimi državami še vedno v zaostanku. Kljub številnim projektom javnega osveščanja o možganski kapi epidemiološke študije kažejo, da je poznavanje in zavedanje problematike omenjenega zdravstvenega stanja v javnosti še zmeraj nizko. Hkrati imajo le nekatere bolnišnice interdisciplinaren tim za obravnavo posameznikov z možgansko kapjo, pri čemer je potrebno poudariti, da programa celovite nevrorehabilitacije še ni. Oskrba posameznika s kapjo je po zaključeni primarni terapiji in rehabilitaciji skoraj v celoti prepuščena njegovim svojcem (Stevens idr., 2017). Iz vsega povedanega izhaja tudi glavni sklep našega dela. Možgansko kap je zaradi njene kompleksnosti potrebno obravnavati celovito, pri čemer znanstvena literatura kaže, da lahko poleg pravilne medicinske oskrbe in že uveljavljenih metod spodbujanja procesa okrevanja enega izmed vidikov nevrorehabilitacije predstavljata tudi skrbno načrtovanje vnosa makro- in mikrohranil po kapi ter aerobna telesna aktivnost.

## 6 LITERATURA IN VIRI

Adachi, N., Numakawa, T., Richards, M., Nakajima, S. in Kunugi, H. (2014). New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brainrelated diseases. *World Journal of Biological Chemistry*, 5 (4), 409–428.

Akbarian, S., Salehi-Abargouei, A., Pourmasoumi, M., Kelishadi, R., Nikpour, P. in Heidari-Beni, M. (2017). Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Medical Sciences*, 63 (1), 43–56.

Alcantara, C. C., García-Salazar, L. F., Silva-Couto, M. A., Santos, G. L., Reisman, D. S. in Russo, T. L. (2018). Post-stroke BDNF Concentration Changes Following Physical Exercise: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, 9 (637), 1–12.

Alerhand, S. in Lay, C. (2017). Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35 (4), 825–845.

Alfieri, D. F., Lehmann, M. F., Oliveira, S. R., Flauzino, T., Delongui, F., Martins de Araújo, M. C., Dichi, I., Delfino, V. D., Mezzaroba, L., Simão, A. N. C. in Reiche, E. M. V. (2016). Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metabolic Brain Disease*, 32 (2), 493–502.

Alia, C., Spalletti, C., Ali, S., Panarese, A., Lamola, G., Bertolucci, F., Vallone, F., Di Garbo, A., Chisari, C., Micera, S. in Caleo, M. (2017). Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11 (67), 1–22.

Almeida, O. P., Marsh, K. M., Alfonso, H. A., Flicker, L. F., Davis, T. M. E. in Hankey, G. J. (2010). B-Vitamins Reduce the Long-Term Risk of Depression After Stroke: The VITATOPS-DEP Trial. *Annals of Neurology*, 68 (4), 503–510.

Al-Mufti, F. in Mayer, S. A. (2016). Neurocritical Care of Acute Subdural Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*, 28 (2), 267–278.

Al-Qazzaz, N. K., Ali, S. H., Ahmad, S. A., Islam, S. in Mohamad, K. (2014). Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1677–1691.

Aminoff, M. J., Greenberg, D. A. in Simon, R. P. (2015). *Clinical Neurology* (Ninth Edition). New York: McGraw-Hill Education.

Anastasia, A., Deinhardt, K., Chao, M. V., Will, N. E., Irmady, K., Lee, F. S., Hempstead, B. L. in Bracken, C. (2013). Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction. *Nature Communications*, 4 (2490), 1–12.

Aquilani, R., Boselli, M., D'Antona, G., Baiardi, P., Boschi, F., Viglio, S., Iadarola, P., Pasini, E., Barbieri, A., Dossena, M., Bongiorno, A. I. in Verri, M. (2014). Unaffected Arm Muscle Hypercatabolism in Dysphagic Subacute Stroke Patients: The Effects of Essential Amino Acid Supplementation. *BioMed Research International*, 2014 (964365), 1–17.

Aquilani, R., Scocchi, M., Boschi, F., Viglio, S., Iadarola, P., Pastoris, O., Verri, M. (2008). Effect of calorie-protein supplementation on the cognitive recovery of patients with subacute stroke. *Nutritional Neuroscience*, 11 (5), 235–240.

Aquilani, R., Scocchi, M., Iadarola, P., Franciscone, P., Verri, M., Boschi, F., Pasini, E. in Viglio, S. (2008). Protein supplementation may enhance the spontaneous recovery of neurological alterations in patients with ischaemic stroke. *Clinical Rehabilitation*, 22 (12), 1042–1050.

Aquilani, R., Scocchi, M., Iadarola, P., Viglio, S., Pasini, E., Condello, S., Boschi, F., Pastoris, O., Bongiorno, A. I. in Verri, M. (2010). Spontaneous neurocognitive retrieval of patients with sub-acute ischemic stroke is associated with dietary protein intake. *Nutritional Neuroscience*, 13 (3), 129–134.

Aquilani, R., Sessarego, P., Iadarola, P., Barbieri, A. in Boschi, F. (2011). Nutrition for Brain Recovery After Ischemic Stroke : An Added Value to Rehabilitation. *Nutrition in Clinical Practice*, 26 (3), 339–345.

Arboix, A., García-Eroles, L., Vicens, A., Oliveres, M. in Massons, J. (2012). Spontaneous Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Features and Early Outcome. *International Scholarly Research Notices: Neurology*, 2012 (498303), 1–7.

Aronowski, J. in Zhao, X. (2011). Molecular Pathophysiology of Cerebral Hemorrhage Secondary Brain Injury. *Stroke*, 42 (6), 1781–1786.

Arsava, E. M., Aydođdu, İ., Güngör, L., Işıkyay, C. T. in Yaka, E. (2018). Nutritional Approach and Treatment in Patients with Stroke, An Expert Opinion for Turkey. *Turkish Journal of Neurology*, 24 (3), 226–242.

Azad, T. D., Veeravagu, A. in Steinberg, G. K. (2016). Neurorestoration after stroke. *Neurosurgical Focus*, 40 (5), 1–11.

Bailey, R. R. (2018). Promoting Physical Activity and Nutrition in People With Stroke. *American Journal of Occupational Therapy*, 71 (5), 7105360010p1–7105360010p5.

Baj, T. in Sieniawska, E. (2017). Vitamins. V S. B. McCreath, R. Delgoda (ur.), *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategies* (str. 281–292). San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Balkaya, M. in Cho, S. (2018). Genetics of stroke recovery: BDNF val66met polymorphism in stroke recovery and its interaction with aging. *Neurobiology of Disease*, 126, 36–46.

Barret, M., Snow, J. C., Kirkland, M. C., Kelly, L. P., Gehue, M., Downer, M. B., McCarthy, J. in Ploughman, M. (2018). Excessive sedentary time during in-patient stroke rehabilitation. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 25 (5), 366–374.

Barthels, D. in Das, H. (2018). Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, pridobljeno na [https://www.researchgate.net/publication/327674016\\_Current\\_advances\\_in\\_ischemic\\_stroke\\_research\\_and\\_therapies](https://www.researchgate.net/publication/327674016_Current_advances_in_ischemic_stroke_research_and_therapies)

Bastianetto, S., Ménarda, C. in Quirion, R. (2014). Neuroprotective action of resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852 (6), 1195–1201.

Bathina, S. in Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 11 (6), 1164–1178.

Bazinet, L. in Doyen, A. (2015). Antioxidants, Mechanisms, and Recovery by Membrane Processes. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 75 (4), 677–700.

Béjot, Y., Bailly, H., Durier, J. in Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale*, 45 (12), e391–e398.

Béjot, Y., Mossiat, C., Giroud, M., Prigent-Tessier, A. in Marie, C. (2011). Circulating and Brain BDNF Levels in Stroke Rats: Relevance to Clinical Studies. *PLoS ONE*, 6 (12), e29405–e29405.

Belagaje, S. R. (2017). Stroke Rehabilitation. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 23 (1), 238–253.

Berretta, A., Tzeng, Y. C. in Clarkson, A. N. (2014). Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14 (11), 1335–1344.

Bhatt, A., Farooq, M. U., Enduri, S., Pillainayagam, C., Naravetla, B., Razak, A., Safdar, A., Hussain, S., Kassab, M. in Majid, A. (2010). Clinical Significance of Serum Zinc Levels in Cerebral Ischemia. *Stroke Research and Treatment*, 2010, 1–4.

Binder, D. K. in Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*, 22 (3), 123–131.

Blanco, A. in Blanco, G. *Medical Biochemistry*. San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Blondeau, N., Nguemeni, C., Debruyne, D. N., Piens, M., Wu, X., Pan, H., Hu, X. Z., Gandin, C., Lipsky, R. H., Plumier, J. C., Marini, A. M. in Heurteaux, C. (2016). Subchronic Alpha-Linolenic Acid Treatment Enhances Brain Plasticity and Exerts an Antidepressant Effect: A Versatile Potential Therapy for Stroke. *Neuropsychopharmacology*, 34 (12), 2548–2559.

Blum, R. in Konnerth, A. (2005). Neurotrophin-Mediated Rapid Signaling in the Central Nervous System: Mechanisms and Functions. *Physiology*, 20 (1), 70–78.

Bogiatzi, C., Hackam, D. G., McLeod, I. in Spence, J. D. (2014). Secular Trends in Ischemic Stroke Subtypes and Stroke Risk Factors. *Stroke*, 45 (11), 3208–3213.

Bourourou, M., Heurteaux, C. in Blondeau, N. (2016). Alpha-linolenic acid given as enteral or parenteral nutritional intervention against sensorimotor and cognitive deficits in a mouse model of ischemic stroke. *Neuropharmacology*, 108 (2016), 60–72.

Bouziana, S. D. in Tziomalos, K. (2011). Malnutrition in Patients with Acute Stroke. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2011 (167898), 1–7.

Bruce, L. L. (2014). Cerebral Ischemia. *Reference Module in Biomedical Research*, pridobljeno na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383049060>

Bu, J., Dou, Y., Tian, X., Wang, Z. in Chen, G. (2016). The Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Stroke. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016 (6906712), 1–8.

Burns, J. D., Fisher, J. L. in Cervantes-Arslanian, A. M. (2018). Recent Advances in the Acute Management of Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*, 29 (2), 263–272.

Caceres, J. A. in Goldstein, J. N. (2012). Intracranial Hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America*, 30 (3), 771–794.

Cai, M., Zhang, W., Weng, Z., Stetler, A., Jiang, X., Shi, Y., Gao, Y. in Chen, J. (2017). Promoting Neurovascular Recovery in Aged Mice after Ischemic Stroke – Prophylactic Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Aging and Disease*, 8 (5), 531–545.

Carvalho de Morais, V. A., Ferreira da Silva Tourino, M., de Souza Almeida, A. C., Bueno Dias Albuquerque, T., Castro Linhares, R., Pereira Christo, P., Massara Martinelli, P. in Scalzo, P. L. (2017). A single session of moderate intensity walking increases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic post-stroke patients. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 25 (1), 1–5.

Cassella, C. R. in Jagoda, A. (2017). Ischemic Stroke: Advances in Diagnosis and Management. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35 (4), 911–930.

Cassidy, J. M. in Cramer, S. C. (2016). Spontaneous and Therapeutic-Induced Mechanisms of Functional Recovery After Stroke. *Translational Stroke Research*, 8 (1), 33–46.

Catanese, L., Tarsia, J. in Fisher, M. (2017). Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circulation Research*, 120 (3), 541–558.

Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V., Pariante, C. M. in Riva, M. A. (2016). The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 6 (11), 1–10.

Charlton, K., Nichols, C., Bowden, S., Milosavljevic, M., Lambert, K., Barone, L., Mason, M. in Batterham, M. (2012). Poor nutritional status of older subacute patients predicts clinical outcomes and mortality at 18 months of follow-up. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66 (11), 1224–1228.

Chen, Z. Y., Ieraci, A., Teng, H., Dall, H., Meng, C. X., Herrera, D. G., Nykjaer, A., Hempstead, B. L. in Lee, F. S. (2005). Sortilin Controls Intracellular Sorting of Brain-Derived Neurotrophic Factor to the Regulated Secretory Pathway. *Journal of Neuroscience*, 25 (26), 6156–6166.

Chen, H., Liu, Y., Hung, G., Zhu, J., Feng, W. in He, J. (2018). Association between vitamin D status and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients: a prospective cohort study. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 2503–2509.

Chen, A., Xiong, L. J., Tong, Y. in Mao, M. (2013). The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury (Review). *Biomedical Reports*, 1 (2), 167–176.

Cieślak, K., Sowa-Kućma, M., Ossowska, G., Legutko, B., Wolak, M., Opoka, W. in Nowak, G. (2011). Chronic unpredictable stress-induced reduction in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression is antagonized by zinc treatment. *Pharmacological Reports*, 63, 537–543.

Clarke, J., Herzberg, G., Peeling, J., Buist, R. in Corbett, D. (2005). Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids worsens forelimb motor function after intracerebral hemorrhage in rats. *Experimental Neurology*, 191 (2005) 119–127.

Coleman, E. R., Moudgal, R., Lang, K., Hyacinth, H. I., Awosika, O. O., Kissela, B. M. in Feng, W. (2017). Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Current Atherosclerosis Reports*, 19 (12), 1–12.

Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W. in Anderson, C. S. (2018). Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet*, 392 (10154), 1257–1268.

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30 (9), 464–472.

Cramer, S. C. (2008). Repairing the Human Brain after Stroke: I. Mechanisms of Spontaneous Recovery. *Annals of Neurology*, 63 (3), 272–287.



Cramer, S. C. (2018). Treatments to Promote Neural Repair after Stroke. *Journal of Stroke*, 20 (1), 57–70.

Cramer, S. C. in Riley, J. D. (2008). Neuroplasticity and brain repair after stroke. *Current Opinion in Neurology*, 21 (1), 76–82.

Currie, J., Ramsbottom, R., Ludlow, H., Nevill, A. in Gilder, M. (2009). Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neuroscience Letters*, 451 (2), 152–155.

Dastur, C. K. in Yu, W. (2017). Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and Vascular Neurology*, 2 (1), 21–29.

de Boer R. G. A., Spielmann, K., Heijenbrok-Kal, M. H., van der Vliet, R., Ribbers, G. M. in van de Sandt-Koenderman, W. M. E. (2017). The Role of the BDNF Val66Met Polymorphism in Recovery of Aphasia After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31 (9), 1–7.

Delattre, A. M., Staziaki, P. V. in Ferraz, A. C. (2015). Effects of Omega-3 on Neurodegenerative Diseases and Stroke. V R. Watson (ur.), *Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults* (187–201). San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

de Rooij, N. K., Linn, F. H., van der Plas, J. A., Algra, A. in Rinkel, G. J. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78 (12), 1365–1372.

Di Lazzaro, V., Pellegrino, G., Di Pino, G., Corbetta, M., Ranieri, F., Brunelli, N., Paolucci, M., Bucossi, S., Ventriglia, M. C., Brown, P. in Capone, F. (2015). Val66Met BDNF Gene Polymorphism Influences Human Motor Cortex Plasticity in Acute Stroke. *Brain Stimulation*, 8 (2015), 92–96.

Di Pino, G., Pellegrino, G., Capone, F., Assenza, G., Florio, L., Falato, E., Lotti, F. in Di Lazzaro, V. (2015). Val66Met BDNF Polymorphism Implies a Different Way to Recover From Stroke Rather Than a Worse Overall Recoverability. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30 (1), 1–6.

Edelmann, E., Lessmann, V. in Brigadski, T. (2013). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76 (2013), 1–18.

Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. in Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell*, 112 (2), 257–269.

El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B. in Nelson, A. J. (2019). Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *The Neuroscientist*, 25 (1), 65–85.

Evans, S. F., Irmady, K., Ostrow, K., Kim, T., Nykjaer, A., Saftig, P., Blobel, C. in Hempstead, B. L. (2011). Neuronal Brain-derived Neurotrophic Factor Is Synthesized in Excess, with Levels Regulated by Sortilin-mediated Trafficking and Lysosomal Degradation. *The Journal of Biological Chemistry*, 286 (34), 29556–29567.

Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E., Sacco, R. L., Anderson L., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C. M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M. in Murray, C. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 383 (9913), 245–254.

Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L. in Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 8 (4), 355–369.

Feigin, V. L., Norrving, B. in Mensah, G. A. (2017). Global Burden of Stroke. *Circulation Research*, 120 (3), 439–448.

Findlay, J. M. (2016). Intraventricular Hemorrhage. V J. C. Grotta, G. W. Albers, J. P. Broderick, S. E. Kasner, E. H. Lo, A. D. Mendelow, R. L. Sacco in L. K. S. Wong (ur.), *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (Sixth Edition, str. 1148–1157). Philadelphia: Elsevier – Health Sciences Division.

Finglas, P. M. (2003). Vitamins. V B. Caballero (ur.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (Second Edition, str. 6046–6053). San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Fischbein, N. J. in Wijman, C. A. C. (2010). Nontraumatic Intracranial Hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America*, 20 (4), 469–492.

Foley, N. C., Martin, R. E., Salter, K. L. in Teasell, R. W. (2009). A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41 (9), 707–713.

Foltran, R. B. in Diaz, S. L. (2016). BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? *Journal of Neurochemistry*, 138 (2), 204–221.

Frazzini, V., Granzotto, A., Bomba, M., Massetti, N., Castelli, V., d'Aurora, M., Punzi, M., Iorio, M., Mosca, A., Delli Pizzi, S., Gatta, V., Cimini, A. in Sensi, S. L. (2018). The pharmacological perturbation of brain zinc impairs BDNF-related signalling and the cognitive performances of young mice. *Scientific Reports*, 8 (1), 1–27.

Freeman, W. D. in Aguilar, M. I. (2012). Intracranial Hemorrhage: Diagnosis and Management. *Neurologic Clinics*, 30 (1), 211–240.

French, M. A., Morton, S. M., Pohlig, R. T. in Reisman, D. S. (2018). The relationship between BDNF Val66Met polymorphism and functional mobility in chronic stroke survivors. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 25 (4), 276–280.

Frol, S. (2013). Bolnik s subarahnoidno krvavitvijo. V R. Vajd in M. Gričar (ur.), *Urgentna medicina: izbrana poglavja 2013* (str. 151–154). Ljubljana: Slovensko združenje za urgentno medicino.

Galsso, S. L. in Dyck, R. H. (2007). The Role of Zinc in Cerebral Ischemia. *Molecular Medicine*, 13 (7-8), 380–387.

Girbovan, C. in Plamondon, H. (2015). Resveratrol downregulates glutamate-1transporter expression and microglia activation in the hippocampus following cerebral ischemia reperfusion in rats. *Brain Research*, 1608, 203–214.

Goldberg, A., Curtis, C. L. in Kleim, J. A. (2015). Linking Genes to Neurological Clinical Practice: The Genomic Basis for Neurorehabilitation. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 39 (1), 52–61.

Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, 9 (7), 568–578.

Gonzalez, A., Moya-Alvarado, G., Gonzalez-Billaut, C. in Bronfman, F. C. (2016). Cellular and Molecular Mechanisms Regulating Neuronal Growth by Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Cytoskeleton*, 73 (10), 612–628.

Gu, X., Ding, F., Yang, Y. in Liu, J. (2015). Tissue Engineering in Peripheral Nerve Regeneration. V K. F. So in X. M. Xu (ur.), *Neural Regeneration* (str. 73–99). San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Hacein-Bey, L., Heit, J. J. in Konstas, A. A. (2018). Neuro-Interventional Management of Acute Ischemic Stroke. *Neuroimaging Clinics of North America*, 28 (4) 625–638.

Han, P., Zhang, W., Kang, L., Ma, Y., Fu, L., Jia, L., Yu, H., Chen, X., Hou, L., Wang, L., Yu, X., Kohzuki, M. in Guo, Q. (2017). Chapter 9: Clinical Evidence of Exercise Benefits for Stroke. V J Xiao (ur.), *Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment* (str. 131–151). Singapore: Springer Verlag.

Han, Q. Q., Jin, W., Xiao, Z. F., Huang, J. C., Ni, H. B., Kong, J., Wu, J., Chen, B., Liang, W. B. in Dai, J. W. (2011). The promotion of neurological recovery in an intracerebral hemorrhage model using fibrin-binding brain derived neurotrophic factor. *Biomaterials*, 32 (12), 3244–3252.

Harrington, A. W. in Ginty, D. D. (2013). Long-distance retrograde neurotrophic factor signalling in neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 14 (3), 177–187.

Hassan, T. M. in Yarube, I. U. (2018). Peripheral brain-derived neurotrophic factor is reduced in strokesurvivors with cognitive impairment. *Pathophysiology*, 25 (2018), 405–410.

Heit, J. J., Iv, M. in Wintermark, M. (2017). Imaging of Intracranial Hemorrhage. *Journal of Stroke*, 19 (1), 11–27.

Hemphill, J. C., Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., Fung, G. L., Goldstein, J. N., Macdonald, R. L., Mitchell, P. H., Scott, P. A., Selim, M. H. in Woo, D. (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 46 (7), 2032–2060.

Hempstead, B. L. (2014). Neurotrophins. V M. J. Aminoff in R. B. Daroff (ur.), *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (str. 583–584). London: Elsevier Ltd.

Hempstead, B. L. (2015). Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 126 (2015), 9–19.

Hillis, J., O'Dwyer, M. in Gorman, A. M. (2015). Neurotrophins and B-cell malignancies. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73 (1), 41–56.

Hinson, H. E., Hanley, D. F. in Ziai, W. C. (2010). Management of Intraventricular Hemorrhage. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10 (2), 73–82.

Howard, J. V. (2018). Stroke, Epidemiology. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, 315–320.

Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C. in Andersen, L. B. (2013). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24 (1), 1–10.

Hylin, M. J., Kerr, A. L. in Holden, R. (2017). Understanding the Mechanisms of Recovery and/or Compensation following Injury. *Neural Plasticity*, 2017 (7125057), 1–12.

Ichim, G., Tauszig-Delamasure, S. in Meü, P. (2012). Neurotrophins and cell death. *Experimental Cell Research*, 318 (2012), 1221–1228.

Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME. (2018). *Slovenia*, pridobljeno na <http://www.healthdata.org/slovenia>

Ito, K. in Enomoto, H. (2016). Retrograde transport of neurotrophic factor signaling: implications in neuronal development and pathogenesis. *Journal of Biochemistry*, 160 (2), 77–85.

Jadavji, N. M., Emmerson, J. T., MacFarlane, A. J., Willmore, W. G. in Smith, P. D. (2017). B-vitamin and choline supplementation increases neuroplasticity and recovery after stroke. *Neurobiology of Disease*, 103 (2017) 89–100.

Jeon, Y. K. in Ha, C. H. (2017). The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22 (1), 1–6.

Jiang, X., Suenaga, J., Pu, H., Wei, Z., Smith, A. D., Hu, X., Shi, Y. in Chen, J. (2018). Post-stroke administration of omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes neurovascular restoration after ischemic stroke in mice: Efficacy declines with aging. *Neurobiology of Disease*, 126, 62–75.

Jiang, Y., Wei, N., Lu, T., Zhu, J., Xu, G. in Liu, X. (2011). Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*, 172 (2011), 398–405.

Jiménez-Maldonado, A., Rentería, I., García-Suárez, P. C., Moncada-Jiménez, J. in Freire-Royes, L. F. (2018). The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Frontiers in Neuroscience*, 12 (839), 1–9.

Johansson, B. B. (2007). Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 27 (8), 1417–1430.

Johnson, W., Onuma, O., Owolabi, M. in Sachdev, S. (2016). Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*, 94 (9), 634–634A.

Johnston, S. C., Mendis, S. in Mathers, C. D. (2009). Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *The Lancet Neurology*, 8 (4), 345–354.

Kaplan, D. R. in Miller, F. D. (2000). Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*, 10 (3), 381–391.

Karnad, A., Pannelay, A., Boshnakova, A., Lovell, A. D. in Cook, R. G. (2018). Stroke prevention in Europe: how are 11 European countries progressing toward the European Society of Cardiology (ESC) recommendations? *Risk Management and Healthcare Policy*, 11, 117–125.

Katan, M. in Luft, A. (2018). Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, 38 (2), 208–211.

Keerthi, P. J. in Jadavji, N. M. (2019). B-Vitamin and Choline Supplementation Changes the Ischemic Brain. *Journal of Young Investigators*, 36 (4), 44–49.

Khairat, A. in Waseem, M. (2018). Epidural Hematoma. Pridobljeno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518982/>

Kidane, A. H., Heinrich, G., Dirks, R. P. H., de Ruyck, B. A., Lubsen, N. H., Roubos, E. W. in Jenks, B. G. (2009). Differential Neuroendocrine Expression of Multiple Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts. *Endocrinology*, 150 (3), 1361–1368.

Kim, J. M., Stewart, R., Park, M. S., Kang, H. J., Kim, S. W., Shin, I. S., Kim, H. R., Shin, M. G., Cho, K. H. in Yoon, J. S. (2012). Associations of BDNF Genotype and Promoter Methylation with Acute and Long-Term Stroke Outcomes in an East Asian Cohort. *PLoS ONE*, 7 (12), e51280.

King, J. C. in Keen, C. L. (2004). Chapter 1: Overview of Zinc Nutrition. V M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike in A. C. Ross (ur.), *Modern Nutrition in Health and Disease* (Ninth Edition, S99–S129). Philadelphia: Lea & Febiger Publisher.

Kissela, B. M., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D., Adeoye, O., Flaherty, M. L., Khatri, P., Ferioli, S., De Los Rios La Rosa, F., Broderick, J. P. in Kleindorfer, D. O. (2012). Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, 79 (17), 1781–1787.

Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M. in Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity – Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subject. *Sports Medicine*, 40 (9), 765–801.

Kolb, B., in Whishaw, I. Q. (2015). Neurological Disorders. V P. Zimmerman (ur.), *Fundamentals of Human Neuropsychology* (Seventh Edition, str. 747–774). New York: Worth Publishers.

Korley, F. K., Diaz-Arrastia, R., Wu, A. H. B., Yue, J. K., Manley, G. T., Sair, H. I., Van Eyk, J., Everett A. D., Okonkwo, D. O., Valadka, A. B., Gordon, W. A., Maas, A. I. R., Mukherjee, P., Yuh, E. L., Lingsma, H. F., Puccio, A. M. in Schnyer, D. M. (2016). Circulating Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 33 (2), 215–225.

Kotłęga, D., Peda, B., Zembroń-Łacny, A., Gołąb-Janowska, M. in Nowacki, P. (2017). The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 51 (3), 240–246.

Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A. in Moryś, J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38 (3), 579–593.

Kraemer, B. R., Yoon, S. O. in Carter, S. D. (2014). The Biological Functions and Signaling Mechanisms of the p75 Neurotrophin Receptor. V J. E. Barrett (ur.), *Handbook of Experimental Pharmacology* (str. 121–164). Berlin: Springer.

Kramer, A. H. (2013). Treatment of Hemorrhagic Stroke. V K. M. Barrett in J. F. Meschia (ur.), *Stroke* (First Edition, str. 78–102), pridobljeno na <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118560730.ch5>

Kramer, S. F., Hung, S. H. in Brodtmann, A. (2019). The Impact of Physical Activity Before and After Stroke on Stroke Risk and Recovery: a Narrative Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19 (6), 1–9.

Kumar, Y. P., Srinivas, G. S. S., E, Y. M., Malla, L. in Rao, A. A. (2013). Agonistic approach of omega-3, omega-6 and its metabolites with BDNF: An In-silico study. *Bioinformation*, 9 (18), 908–911.

Kuznetsova, T. (2018). Sex Differences in Epidemiology of Cardiac and Vascular Disease. V P. L. M. Kerkhof in V. M. Miller (ur.), *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function* (str. 61–70). Cham: Springer International Publishing.

Lasek-Bal, A., Jędrzejowska-Szypułka, H., Różycka, J., Bal, W., Holeccki, M., Duława, J. in Lewin-Kowalik, J. (2015). Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Medical Science Monitor*, 21, 3900–3905.

Law, Z. K., Appleton, J. P., Bath, P. M. in Sprigg, N. (2017). Management of acute intracerebral haemorrhage – an update. *Clinical Medicine*, 17 (2), 166–172.

Lelli, D., Pérez Bazan, L. M., Egusquiza, A. C., Onder, G., Morandi, A., Ortolani, E., Mesas Cervilla, M., Pedone, C. in Inzitari, M. (2019). 25(OH) vitamin D and functional outcomes in older adults admitted to rehabilitation units: the safari study. *Osteoporosis International*, 30 (4), 887–895.

Leśniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniów, J. in Członkowska, A. (2008). Frequency and Prognostic Value of Cognitive Disorders in Stroke Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26 (4), 356–363.

Lessman, V. in Brigadski, T. (2009). Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neuroscience Research*, 65 (2009), 11–22.



- Li, Y. Y., Wang, Y. S., Chen, Y., Hu, Y. H., Cui, W., Shi, X. Y., Jiang, W. in Zhang, J. M. (2018). Association of serum 25(OH) D levels with infarct volumes and stroke severity in acute ischemic stroke. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 22 (1), 97–102.
- Liepert, J., Heller, A., Behnisch, G. in Schoenfeld, A. (2015). Polymorphismus des „brain derived neurotrophic factor“ und Erholung nach Schlaganfall. *Der Nervenarzt*, 86 (10), 1255–1260.
- Lim, Y., Lin-Yan, L., Chen, S., Sun, Y., Vijayaraj, S. L., Yang, M., Bobrovskaya, L., Keating, D., Li, X. J. in Zhou, X. F. (2018). HAP1 Is Required for Endocytosis and Signaling of BDNF and Its Receptors in Neurons. *Molecular Neurobiology*, 55 (3), 1815–1830.
- Lim, J. Y., Reighard, C. P. in Crowther, D. C. (2015). The pro-domains of neurotrophins, including BDNF, are linked to Alzheimer's disease through a toxic synergy with A $\beta$ . *Human Molecular Genetics*, 24 (14), 3929–3938.
- Ling, E., Shrikhande, R. A. in Pasinetti, G. M. (2009). Neurotransmitters and Growth Factors: Overview. V L. R. Squire (ur.), *Encyclopedia of Neuroscience* (str. 1073–1083). London: Elsevier Ltd.
- Lister, R. E. (2008). Overview of health benefits of essential fatty acids from fish oils. *Nutrition and Health*, 19 (3), 165–174.
- Liu, N., Cadilhac, D. A., Andrew, N. E., Zeng, L., Li, Z., Li, J., Li, Y., Yu, X., Mi, B., Li, Z., Xu, H., Chen, Y., Wang, J., Yao, W., Li, K., Yan, F. in Wang, J. (2014). Randomized Controlled Trial of Early Rehabilitation After Intracerebral Hemorrhage: Stroke Difference in Outcomes Within 6 Months of Stroke. *Stroke*, 45 (12), 3502–3507.
- Liu, Q., Walther, D., Drgon, T., Polesskaya, O., Lesnick, T. G., Strain, K. J., de Andrade, M., Bower, J. H., Maraganore, D. M. in Uhl, G. R. (2005). Human Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Genes, Splicing Patterns, and Assessments of Associations with Substance Abuse and Parkinson's Disease. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 134B (1), 93–103.
- Long, B., Koyfman, A. in Runyon, M. S. (2017). Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 35 (4), 803–824.
- Lu, J., Yang, M., Sun, Y. in Zhou, X. (2014). Synthesis, Trafficking and Release of BDNF. V R. M. Kostrzewa (ur.), *Handbook of Neurotoxicity* (str. 1955–1971). New York: Springer Science+Business Media.

Luo, W., Liu, T., Li, S., Wen, H., Zhou, F., Zafonte, R., Luo, X., Xu., M., Black-Schaffer, R., Wood, L. J., Wang, Y. in Wang, Q. M. (2018). The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Translational Stroke Research*, 9 (5), 1–10.

Macdonald, R. L. in Schweizer, T. A. (2016). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 389 (10069), 655–666.

Mackay, C. P., Kuys, S. S. in Brauer, S. G. (2017). The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plasticity*, 2017 (4716197), 1–9.

Mang, C. S., Campbell, K. L., Ross, C. J. D. in Boyd, L. A. (2013). Promoting Neuroplasticity for Motor Rehabilitation After Stroke: Considering the Effects of Aerobic Exercise and Genetic Variation on Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Physical Therapy*, 93 (12), 1707–1716.

Marini, A. M., Jiang, X., Wu, X., Pan, H., Guo, Z., Mattson, M. P., Blondeau, N., Novelli, A. in Lipsky, R. H. (2007). Preconditioning and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli. *Amino Acids*, 32 (3), 299–304.

Markišić, M., Pavlović, A. M. in Pavlović, D. M. (2017). The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke. *BioMed Research International*, 2017, 1–6.

Marosi, K. in Mattson, M. P. (2014). BDNF Mediates Adaptive Brain and Body Responses to Energetic Challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25 (2), 89–98.

Martini, S. R., Flaherty, M. L., Brown, W. M., Haverbusch, M., Comeau, M. E., Sauerbeck, L. R., Kissela, B. M., Deka, R., Kleindorfer, D. O., Moomaw, C. J., Broderick, J. P., Langefeld, C. D. in Woo, D. (2012). Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*, 79 (23), 2275–2282.

Mayo Clinic. (2019). *Ischemic stroke*. Pridobljeno na <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stroke/symptoms-causes/syc-20350113>

Miller, E. L., Murray, L., Richards, L., Zorowitz, R. D., Bakas, T., Clark, P. in Billinger, S. A. (2010). Comprehensive Overview of Nursing and Interdisciplinary Rehabilitation Care of the Stroke Patient: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*, 41 (10), 2402–2448.

Mizui, T., Ohira, K. in Kojima, M. (2017). BDNF pro-peptide: a novel synaptic modulator generated as an N-terminal fragment from the BDNF precursor by proteolytic processing. *Neural Regeneration Research*, 12 (7), 1024–1027.

Mohorko, N. (2014). Kako lahko s prehrano in gibanjem vplivamo na nastajanje novih celic v možganih? *SiNAPSA*, 2014 (7), 1–2.

Mori, T., Tanno, Y., Kasakura, S., Yoshioka, K. in Nakai, N. (2018). Serum fatty acids and ischemic stroke subtypes in middle and late-onset acute stroke patients. *Clinical Nutrition Experimental*, 22, 19–29.

Morotti, A. in Goldstein, J. N. (2016). Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America*, 34 (4), 883–899.

Mowla, S. J., Farhadi, H. F., Pareek, S., Atwal, J. K., Morris, S. J., Seidah, N. G. in Murphy, R. A. (2001). Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. *The Journal of Biological Chemistry*, 276 (16), 12660–12666.

Mumenthaler, M. in Mattle, H. (2017). *Fundamentals of Neurology: An Illustrated Guide*. Stuttgart: Thieme Publishing Group.

Murphy, T. H. in Corbett, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 10 (12), 861–872.

Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M. in Hill, M. D. (2015). Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *Canadian Medical Association Journal*, 187 (12), 887–893.

Nakling, A. E., Aarsland, D., Næss, H., Wollschlaeger, D., Fladby, T., Hofstad, H. in Wehling, E. (2017). Cognitive Deficits in Chronic Stroke Patients: Neuropsychological Assessment, Depression, and Self-Reports. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 7 (2), 283–296.

Nacionalni inštitut za javno zdravje – NIJZ. (2016). Zdravstveno stanje prebivalstva. V M. Zaletel, D. Vardič in M. Hladnik (ur.), *Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2016* (str. 35–208). Ljubljana: NIJZ.

Nagahara, A. H. in Tuszynski, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10 (3), 209–219.

Narasimhan, S. in Balasubramanian, P. (2017). Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11 (2), 6–10.

Nazari, H., Heydarpoor, S., Mofrad, A. M., Nazari, Y. in Nazari, A. (2015). Effect of Vitamin C on Serum Concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor among Healthy Inactive Young Men. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, 4 (2), 27–32.

Nguemeni, C., Gouix, E., Bourourou, M., Heurteaux, C. in Blondeau, N. (2013). Alpha-linolenic acid: A promising nutraceutical for the prevention of stroke. *PharmaNutrition*, 1 (1), 1–8.

Nii, M., Maeda, K., Wakabayashi, H., Nishioka, S. in Tanaka, A. (2015). Nutritional Improvement and Energy Intake Are Associated with Functional Recovery in Patients after Cerebrovascular Disorders. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25 (1), 57–62.

Nip, W. F. R., Perry, L., McLaren, S. in Mackenzie, A. (2011). Dietary intake, nutritional status and rehabilitation outcomes of stroke patients in hospital. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 24 (5), 460–469.

Norrving, B. in Kissela, B. (2013). The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*, 80 (3), 5–12.

Nowak, G., Legutko, B., Szewczyk, B., Papp, M., Sanak, M. in Pilc, A. (2004). Zinc treatment induces cortical brain-derived neurotrophic factor gene expression. *European Journal of Pharmacology*, 492 (2004) 57–59.

Nudo, R. J. (2006). Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Current Opinion in Neurobiology*, 16 (6), 638–644.

O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin S. L., Rao-Melacini, P., Rangarajan, S., Islam, S., Pais, P., McQueen, M. J., Mondo, C., Damasceno, A., Lopez-Jaramillo, P., Hankey, G. J., Dans, A. L., Yusuf, K., Truelsen, T., Diener, H. C., Sacco, R. L., Ryglewicz, D., Czlonkowska, A., Weimar, C., Wang, X. in Yusuf, S. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*, 376 (9735), 112–123.

Oliveira, D. M. G., Aguiar, L. T., de Oliveira Limones, M. V., Gomes, A. G., da Silva, L. C., de Moraes Faria, C. D. C. in Scalzo, P. L. (2019). Aerobic Training Efficacy in Inflammation, Neurotrophins, and Function in Chronic Stroke Persons: A Randomized Controlled Trial Protocol. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28 (2), 418–424.

Park, C., Kim, J., Namgung, J., Lee, D. W., Kim, G. H., Kim, M., Kim, N., Kim, T. D., Kim, S., Lyoo, I. K. in Yoon, S. (2017). The BDNF Val66Met Polymorphism Affects the Vulnerability of the Brain Structural Network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11 (400), 1–10.

Park, Y., Park, S., Yi, H., Kim, H. Y., Kang, S. J., Kim, J. in Ahn, H. (2009). Low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in erythrocytes is a risk factor for both acute ischemic and hemorrhagic stroke in Koreans. *Nutrition Research*, 29 (12), 825–830.

Park, H. in Poo, M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 14 (1), 7–23.

Patel, P. M. (2008). Cerebral Ischemia. V A. K. Gupta in A. W. Gelb (ur.), *Essentials of Neuroanesthesia and Neurointensive Care* (str. 36–42). London: Elsevier Health Sciences.

Pekna, M., Pekny, M. in Nilsson, M. (2012). Modulation of Neural Plasticity as a Basis for Stroke Rehabilitation. *Stroke*, 43 (10), 2819–2828.

Pezet, S., Malcangio, M. in McMahon, S. B. (2002). BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Research Reviews*, 40 (2002), 240–249.

Pikula, A., Beiser, A. S., Chen, T. C., Preis, S. R., Vargias, D., DeCarli, C., Au, R., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Wolf, P. A., Vasan, R. S. in Seshadri, S. (2013). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Levels Are Associated With Risk of Stroke and Vascular Brain Injury: Framingham Study. *Stroke*, 44 (10), 2768–2775.

Pin-Barre, C. in Laurin, J. (2015). Physical Exercise as a Diagnostic, Rehabilitation, and Preventive Tool: Influence on Neuroplasticity and Motor Recovery after Stroke. *Neural Plasticity*, 2015 (608581), 1–12.

Pinel, J. P. J. in Barnes, S. (2018). Brain Damage and Neuroplasticity: Can the Brain Recover from Damage. V J. P. J. Pinel in S. Barnes (ur.), *Biopsychology* (Tenth Edition, str. 267–293). United States: Pearson Education Limited.

Polanc, J. (2018). Diagnostika in kirurška oskrba hujših poškodb glave in možganov. Pridobljeno na [http://www.bolnisnica-go.si/system/files/polanc\\_-\\_poskodbe\\_glave\\_in\\_mozganov.pdf](http://www.bolnisnica-go.si/system/files/polanc_-_poskodbe_glave_in_mozganov.pdf)

Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., Palm, K. in Timmusk, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, 90 (2007), 397–406.

Qi, Z. in Liu, K. J. (2017). Pathophysiological role of zinc in ischemic brain injury. *Oncotarget*, 8 (4), 5670–5671.

Qiao, H. J., Li, Z. Z., Wang, L. M., Sun, W., Yu, J. C. in Wang, B. (2017). Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. *Journal of Neuroimmunology*, 307, 69–73.

Quadrato, G., Elnaggar, M. Y. in Di Giovanni, S. (2014). Adult neurogenesis in brain repair: cellular plasticity vs. cellular replacement. *Frontiers in Neuroscience*, 8 (17), 1–5.

Qureshi, A. I., Mendelow, A. D. in Hanley, D. F. (2009). Intracerebral haemorrhage. *The Lancet*, 373 (9675), 1632–1644.

Rabadi, M. H., Coar, P. L., Lukin, M., Lesser, M. in Blass, J. P. (2008). Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation. *Neurology*, 71 (23), 1856–1861.

Rabadi, M. H. in Kristal, B. S. (2007). Effect of vitamin C supplementation on stroke recovery: A case-control study. *Clinical Interventions in Aging*, 2 (1) 147–151.

Rahvar, M., Nikseresht, M., Shafiee, S. M., Naghibalhossaini, F., Rasti, M., Panjehshahin, M. R. in Owji, A. A. (2011). Effect of oral resveratrol on the BDNF gene expression in the hippocampus of the rat brain. *Neurochemical Research*, 36 (5), 761–765.

Ramos-Cejudo, J., Gutiérrez-Fernández, M., Otero-Ortega, L., Rodríguez-Frutos, B., Fuentes, B., Vallejo-Cremades, M. T., Hernanz, T. N., Cerdán, S. in Díez-Tejedor, E. (2014). Brain-Derived Neurotrophic Factor Administration Mediated Oligodendrocyte Differentiation and Myelin Formation in Subcortical Ischemic Stroke. *Stroke*, 46 (1), 221–228.

Rautaray, S. S. in Sarkar, P. D. (2017). To study serum zinc levels in ischemic stroke patients. *Journal of Translational Science*, 3 (2), str. 1–2.

Ravina, K., Briggs, D. I., Kislal, S., Warraich, Z., Nguyen, T., Lam, R. K., Zarembinski, T. I. in Shamloo, M. (2018). Intracerebral Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor Using HyStem®-C Hydrogel Implants Improves Functional Recovery and Reduces Neuroinflammation in a Rat Model of Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (12), 3782.

Reichardt, L. F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 361 (1473), 1545–1564.

Reichheld, S. in Finan, T. M. (2001). Vitamins. V S. Brenner in J. H. Miller (ur.), *Encyclopedia of Genetics* (str. 2117–2120). San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Rodríguez-González, R., Hurtado, O., Sobrino, T. in Castillo, J. (2007). Neuroplasticity and Cellular Therapy in Cerebral Infarction. *Cerebrovascular Diseases*, 24 (1), 167–180.

Roth, G. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392 (10), 1736–1788.

Rutishauser, U. (2008). Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 9 (1), 26–35.

Saber, H., Yakoob, M. Y., Shi, P., Longstreth, W. T., Lemaitre, R. N., Siscovick, D., Rexrode, K. M., Willett, W. C. in Mozaffarian, D. (2017). Omega-3 Fatty Acids and Incident Ischemic Stroke and Its Atherothrombotic and Cardioembolic Subtypes in 3 US Cohorts. *Stroke*, 48 (10), 2678–2685.

Sakai, K., Kinoshita, S., Tsuboi, M., Fukui, R., Momosaki, R. in Wakabayashi, H. (2018). Effects of nutrition therapy in older stroke patients undergoing rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 23 (1), 21–26.

Sale, A., Berardi, N., in Maffei, L. (2009). Enrich the environment to empower the brain. *Trends in Neurosciences*, 32 (4), 233–239.

Sansing, L. H. (2016). Intracerebral Hemorrhage. *Seminars in Neurology*, 36 (3), 223–224.

Santos, G. L., Alcântara, C. C., Silva-Couto, M. A., García-Salazar, L. F. in Russo, T. L. (2016). Decreased Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentrations in Chronic Post-Stroke Subjects. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25 (12), 2968–2974.

Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M. in Blum, R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 469 (5-6), 593–610.

Sato, C. (2017). Releasing Mechanism of Neurotrophic Factors via Polysialic Acid. V G. Litwack (ur.), *Vitamins and hormones* (str. 89–112). Amsterdam: Elsevier Inc.

Schäbitz, W., Sommer, C., Zoder, W., Kiessling, M., Schwaninger, M. in Schwab, S. (2000). Intravenous Brain-Derived Neurotrophic Factor Reduces Infarct Size and Counterregulates Bax and Bcl-2 Expression After Temporary Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*, 31 (9), 2212–2217.

Schäbitz, W. R., Sommer, C., Zoder, W., Kiessling, M., Schwaninger, M. in Schwab, S. (2000). Intravenous Brain-Derived Neurotrophic Factor Reduces Infarct Size and Counterregulates Bax and Bcl-2 Expression After Temporary Focal Cerebral Ischemia. *Stroke*, 31 (9), 2212–2217.

Schäbitz, W. R., Steigleder, T., Cooper-Kuhn, C. M., Schwab, S., Sommer, C., Schneider, A. in Kuhn, G. (2007). Intravenous Brain-Derived Neurotrophic Factor Enhances Poststroke Sensorimotor Recovery and Stimulates Neurogenesis. *Stroke*, 38 (7), 2165–2172.

Scherbakov, N., Ebner, N., Sandek, A., Meisel, A., Haeusler, K. G., von Haehling, S., Anker, S. D., Dirnagl, U., Joebges, M. in Doehner, W. (2016). Influence of essential amino acids on muscle mass and muscle strength in patients with cerebral stroke during early rehabilitation: protocol and rationale of a randomized clinical trial (AMINO-Stroke Study). *BMC Neurology*, 16 (1), 1–7.

Schmolesky, M. T., Webb, D. L. in Hansen, R. A. (2013). The Effects of Aerobic Exercise Intensity and Duration on Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Healthy Men. *Journal of Sports Science and Medicine*, 12 (3), 502–511.



Schürks, M., Glynn, R. J., Rist, P. M., Tzourio, C. in Kurth, T. (2010). Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ*, 341 (c5702), 1–8.

Serra, M. C. (2018). The Importance of Assessing Nutritional Status to Ensure Optimal Recovery during the Chronic Phase of Stroke. *Stroke Research and Treatment*, 2018, 1–8.

Shah, R., Wilkins, E., Nichols, M., Kelly, P., El-Sadi, F., Wright, L. in Townsend, N. (2018). Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular diseasemortality in Europe based on WHO mortality data. *European Heart Journal*, 00 (2018), 1–10.

Shalaby, E. in Shanab, S. M. M. (2013). Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7 (10), 528–539.

Shen, T., You, Y., Joseph, C., Mirzaei, M., Klistorner, A., Graham, S. L. in Gupta, V. (2018). BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging and Disease*, 9 (3), 523–536.

Shimizu, E., Hashimoto, K. in Iyo, M. (2004). Ethnic Difference of the BDNF 196G/A (val66met) Polymorphism Frequencies: The Possibility to Explain Ethnic Mental Traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 126B (1), 122–123.

Shiner, C. T., Pierce, K. D., Thompson-Butel, A. G., Trinh, T., Schofield, P. R. in McNulty, P. A. (2016). BDNF genotype interacts with Motor Function to influence rehabilitation responsiveness Poststroke. *Frontiers in Neurology*, 7 (69), 1–10.

Shinohara, Y., Yanagihara, T., Abe, K., Yoshimine, T., Fujinaka, T., Chuma, T., Ochi, F., Nagayama, M., Ogawa, A., Suzuki, N., Katayama, Y., Kimura, A. in Naritomi, H. (2011). VI. Other Types of Cerebrovascular Disorders. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 20 (4), 129–144.

Shiraishi, A., Yoshimura, Y., Wakabayashi, H. in Tsuji, Y. (2016). Prevalence of stroke-related sarcopenia and its association with poor oral status in post-acute stroke patients: Implications for oral sarcopenia. *Clinical Nutrition*, 37 (1), 204–207.

Siironen, J., Juvela, S., Kanarek, K., Vilkki, J., Hernesniemi, J. in Lappalainen, J. (2007). The Met Allele of the BDNF Val66Met Polymorphism Predicts Poor Outcome Among Survivors of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 38 (10), 2858–2860.

Shuttleworth, C. W. in Weiss, J. H. (2011). Zinc: new clues to diverse roles in brain ischemia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32 (8), 480–486.

Sleiman, S. F., Henry, J., Al-Haddad, R., El Hayek, L., Abou Haidar, E., Stringer, T., Ulja, D., Karuppagounder, S. S., Holson, E. B., Ratan, R. R., Ninan, I. in Chao, M. V. (2016). Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body bhydroxybutyrate. *eLIFE*, 5, 1–21.

Slemmer, J. E., Shacka, J. J., Sweeney, M. I. in Weber, J. T. (2008). Antioxidants and Free Radical Scavengers for the Treatment of Stroke, Traumatic Brain Injury and Aging. *Current Medicinal Chemistry*, 15 (4), 404–414.

Smith, E. E., Rosand, J. in Greenberg, S. M. (2005). Hemorrhagic Stroke. *Neuroimaging Clinics of North America*, 15 (2), 259–272.

Sokoła-Wysoczańska, E., Wysoczański, T., Wagner, J., Czyż, K., Bodkowski, R., Lochyński, S. in Patkowska-Sokoła, B. (2018). Polyunsaturated Fatty Acids and Their Potential Therapeutic Role in Cardiovascular System Disorders – A Review. *Nutrients*, 10 (10), 1561–1582.

Solati, Z., Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Mahmoodianfard, S. in Gohari, M. R. (2015). Zinc monotherapy increases serum brainderived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience*, 18 (4), 162–168.

Song, T. J., Chang, Y., Shin, M. J., Heo, J. H. in Kim, Y. J. (2015). Low Levels of Plasma Omega 3-Polyunsaturated Fatty Acids are Associated with Cerebral Small Vessel Diseases in Acute Ischemic Stroke Patients. *Nutrition Research*, 35 (5), 368–374.

Stanne, T. M., Åberg, N. D., Nilsson, S., Jood, K., Blomstrand, C., Andreasson, U., Blennow, K., Zetterberg, H., Isgaard, J., Svensson, J. in Jern, C. (2016). Low Circulating Acute Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated With Poor Long-Term Functional Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*, 47 (7), 1943–1945.

Stevens, E., Emmett, E., Wang, Y., McKevitt, C. in Wolfe, C. D. A. (2017). *The Burden of Stroke in Europe Report*. London: Strok Alliance for Europe – SAFE.

Stewart, J. C. in Cramer, S. C. (2017). Genetic Variation and Neuroplasticity: Role in Rehabilitation After Stroke. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 41, S17–S23.

Strojnik, T. (2003). Odloženi operativni posegi pri poškodbah glave in možganov. *Zdravstveni vestnik*, 2003 (72), I75–I78.

Svensson, M., Lexell, J. in Deierborg, T. (2014). Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29 (6), 577–589.

Swatridge, K., Regan, K., Staines, W. R., Roy, E. in Middleton, L. E. (2017). The Acute Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Control among People with Chronic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26 (12), 2742–2748.

Szuhany, K. L., Bugatti, M. in Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56–64.

Taupin, P. (2008). Adult neurogenesis, neuroinflammation and therapeutic potential of adult neural stem cells. *International Journal of Medical Sciences*, 5 (3), 127–132.

Teasell, R. in Hussein, N. (2016). Rehabilitation of Cognitive Impairment Post Stroke. V R. Teasell, N. Hussein, R. Viana, M. Madady, S. Donaldson, A. McClure in M. Richardson (ur.), *The Stroke Rehabilitation Clinician's Handbook* (str. 1–93). Canada: Department of Physical Medicine and Rehabilitation Western University.

Tetičkovič, E. (2007). Dejavniki tveganja za možgansko kap. V V. Švigelj in B. Žvan (ur.), *Akutna možganska kap II: učbenik za zdravnike in zdravstvene delavce* (str. 13–22). Ljubljana: Boehringer Ingelheim Pharma.

Tian, T., Yang, K. Q., Cui, J. G., Zhou, L. L. in Zhou, X. L. (2017). Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 354 (4), 379–387.

Tiozzo, E., Youbi, M., Dave, K., Perez-Pinzon, M., Rundek, T., Sacco, R. L., Loewenstein, D., Lewis, J. E. in Wright, C. B. (2015). Aerobic, Resistance, and Cognitive Exercise Training Poststroke. *Stroke*, 46 (7), 2012–2016.

Tognoli, C., Rossi, F., Di Cola, F., Baj, G., Tongiorgi, E., Terova, G., Saroglia, M., Bernardini, G. in Gornati, R. (2010). Acute stress alters transcript expression pattern and reduces processing of proBDNF to mature BDNF in *Dicentrarchus labrax*. *BMC Neuroscience*, 11 (4), 1–17.

Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M. in Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37 (42), 3232–3245.

Travaglia, A. in La Mendola, D. (2017). Chapter Three: Zinc Interactions With Brain-Derived Neurotrophic Factor and Related Peptide Fragments. V G. Litwack (ur.), *Vitamins and Hormones* (29–56). San Diego: Elsevier Science Publishing Co Inc.

Truelsens, T., Piechowski-Józwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J. in Boysend, G. (2006). Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European Journal of Neurology*, 13 (6), 581–598.

Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A., Olsson, I., Edlund, K., Lundberg, E., Navani, S., Szgyarto, C. A., Odeberg, J., Djureinovic, D., Takanen, J. O., Hober, S., Alm, T., Edqvist, P. H., Berling, H., Tegel, H., Mulder, J., Rockberg, J., Nilsson, P., Schwenk, J. M., Hamsten, M., von Feilitzen, K., Forsberg, M., Persson, L., Johansson, F., Zwahlen, M., von Heijne, G., Nielsen, J. in Pontén, F. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 347 (6220), 1–11.

Ullegaddi, R., Powers, H. J. in Gariballa, S. E. (2006). Antioxidant Supplementation With or Without B-Group Vitamins After Acute Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 30 (2), 108–114.

Vaegter, C. B., Jansen, P., Fjorback, A. W., Glerup, S., Skeldal, S., Richner, M., Erdmann, B., Nyengaard, J. R., Tessarollo, L., Lewin, G. R., Willnow, T. E., Chao, M. V. in Nykjaer, A. (2011). Sortilin associates with Trk receptors to enhance anterograde transport and signaling by neurotrophins. *Nature Neuroscience*, 14 (1), 1–23.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncola, J., Cronin, M. T. D. Mazura, M. in Telser, J. (2006). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39 (2007) 44–84.

van Gijn, J., Kerr, R. S. in Rinkel, G. J. E. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 369 (9558), 306–318.

Vanderbeken, I. in Kerckhofs, E. (2016). A systematic review of the effect of physical exercise on cognition in stroke and traumatic brain injury patients. *NeuroRehabilitation*, 40 (1), 33–48.

Viale, L., Catoira, N. P., Di Girolamo, G. in González, C. D. (2017). Pharmacotherapy and motor recovery after stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18 (1), 65–82.

Wang, M. M. (2006). Genetics of Ischemic Stroke: Future Clinical Applications. *Seminars in Neurology*, 26 (5), 523–530.

Wang, L., Cui, W., Nan, G. in Yu, Y. (2015). Meta-analysis reveals protective effects of vitamin B on stroke patients. *Translational Neuroscience*, 6 (1), 150–156.

Wang, J., Gao, L., Yang, Y. L., Li, Y. Q., Chang, T. Man, M. H., Zhang, X. Y., Guo, S. C. in Li, L. H. (2016). Low Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Were Associated with Poor Short-Term Functional Outcome and Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, 54 (9), 7335–7342.

Wang, C., Redgrave, J., Shafizadeh, M., Majid, A., Kilner, K. in Ali, A. N. (2018). Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 2018, 1–12.

Wang, J., Shi, Y., Zhang, L., Zhang, F., Hu, X., Zhang, W., Leak, R. K., Gao, Y., Chen, L., Chen, L. in Chen, J. (2014). Omega-3 polyunsaturated fatty acids enhance cerebral angiogenesis and provide long-term protection after stroke. *Neurobiology of Disease*, 68, 91–103.

Wang, Q., Zhu, Z., Liu, Y., Tu, X. in He, J. (2018). Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain and Behavior*, 8 (2), 1–11.

Warburton, D. E. R. in Bredin, S. S. D. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Current Opinion in Cardiology*, 32 (5), 541–556.

Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J. in Frackowiak, R. S. J. (2003). Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*, 126 (11), 2476–2496.

Warrach, Z. in Kleim, J. A. (2010). Neural Plasticity: The Biological Substrate For Neurorehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 2 (12), S208–S219.

Wei, Z. N. in Kuang, J. G. (2018). Vitamin D deficiency in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke. *Bioscience Reports*, 38 (2), 1–8.

Wieloch, T. in Nikolich, K. (2006). Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Current Opinion in Neurobiology*, 16 (3), 258–264.

Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M. in Townsend, N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. V S. Løgstrup (ur.), *European Heart Network* (str. 1–192). Brussels: European Heart Network AISBL.

Wilkinson, I. in Lennox, G. (2005). Stroke. V V. Noyes (ur.), *Essential Neurology* (Fourth Edition, str. 25–39). Oxford: John Wiley and Sons Ltd.

Wong, J., Webster, M. J., Cassano, H., Weickert, C. S. (2009). Changes in alternative brain-derived neurotrophic factor transcript expression in the developing human prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 29 (7), 1311–1322.

World Health Organization – WHO. (2018). *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization.

Wu, L. L., Fan, Y., Li, S. Li, X. J. in Zhou, X. F. (2010). Huntingtin-associated Protein-1 Interacts with Pro-brain-derived Neurotrophic Factor and Mediates Its Transport and Release. *Journal of Biological Chemistry*, 285 (8), 5614–5623.

Xing, C., Arai, K., Lo, E. H. in Hommel, M. (2012). Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 7 (5), 378–385.

Xing, Y., Yang, S. D., Dong, F., Wang, M. M., Feng, Y. S. in Zhang, F. (2018). The beneficial role of early exercise training following stroke and possible mechanisms. *Life Sciences*, 198 (2018) 32–37.

Xiong, Y., Manwani, B. in Fisher, M. (2018). Management of Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Medicine*, pridobljeno na [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)31036-2/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)31036-2/fulltext)

Xu, S. L., Bi, C. W. C., Choi, R. C. Y., Zhu, K. Y., Miernisha, A., Dong, T. T. X. in Tsim, K. W. K. (2013). Flavonoids Induce the Synthesis and Secretion of Neurotrophic Factors in Cultured Rat Astrocytes: A Signaling Response Mediated by Estrogen Receptor. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–10.

Yang, J., Harte-Hargrove, L. C., Siao, C. H., Marinic, T., Clarke, R., Ma, Q., Jing, D., LaFrancois, J. J., Bath, K. G., Mark, W., Ballon, D., Lee, F. S., Scharfman, H. E. in Hempstead, B. L. (2014). ProBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell Reports*, 7 (3), 796–806.

Yang, M., Lim, Y., Li, X., Zhong, J. H. in Zhou, X. F. (2011). Precursor of Brain-derived Neurotrophic Factor (proBDNF) Forms a Complex with Huntingtin-associated Protein-1 (HAP1) and Sortilin That Modulates proBDNF Trafficking, Degradation, and Processing. *The Journal of Biological Chemistry*, 286 (18), 16272–16284.

Yoshimura, Y., Bise, T., Shimazu, S., Tanoue, M., Tomioka, Y., Araki, M., Nishino, T., Kuzuhara, A. in Takatsuki, F. (2019). Effects of a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post-stroke patients with sarcopenia: A randomized controlled trial. *Nutrition*, 58 (2019), 1–6.

Yu, Y., Zhang, H., Byerly, M. S., Bacon, L. D., Porter, T. E., Liu, G. E. in Song, J. (2009). Alternative splicing variants and DNA methylation status of BDNF in inbred chicken lines. *Brain Research*, 1269 (2009), 1–10.

Zebian, B. in Critchley, G. (2015). Spontaneous intracranial haemorrhage. *Surgery*, 33 (8), 363–368.

Zendedel, A., Habiba, P., Dang, J., Lammerding, L., Hoffmann, S., Beyer, C. in Slowik, A. (2014). Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate neuroinflammation and mitigate ischemic stroke damage through interactions with astrocytes and microglia. *Journal of Neuroimmunology*, 278 (2015), 200–211.

Zhang, Y. in Pardridge, W. M. (2006). Blood–brain barrier targeting of BDNF improves motor function in rats with middle cerebral artery occlusion. *Brain Research*, 1111 (1), 227–229.

Zhang, W., Wang, H., Zhang, H., Leak, R. K., Shi, Y., Hu, X., Gao, Y. in Chen, J. (2015). Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids robustly promotes neurovascular restorative dynamics and improves neurological functions after stroke. *Experimental Neurology*, 272, 170–180.

Zoladz, J. A. in Pilc, A. (2010). The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. *Journal of physiology and pharmacology*, 61 (5), 533–541.

Zuccato, C. in Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 5 (6), 311–322.



UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
UNIVERSITÀ DEL LITORALE / UNIVERSITY OF PRIMORSKA

FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE  
FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE NATURALI E TECNOLOGIE INFORMATICHE  
FACULTY OF MATHEMATICS, NATURAL SCIENCES AND INFORMATION TECHNOLOGIES

Glagoljaška 8, SI - 6000 Koper

Tel.: (+386 5) 611 75 70

Fax: (+386 5) 611 75 71

[www.famniti.upr.si](http://www.famniti.upr.si)

[info@famnit.upr.si](mailto:info@famnit.upr.si)



UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
UNIVERSITÀ DEL LITORALE  
UNIVERSITY OF PRIMORSKA

Titov trg 4, SI – 6000 Koper

Tel.: + 386 5 611 75 00

Fax.: + 386 5 611 75 30

E-mail: [info@upr.si](mailto:info@upr.si)

<http://www.upr.si>

## IZJAVA O AVTORSTVU MAGISTRSKEGA DELA

Spodaj podpisana Špela Ocvirk, z vpisno številko 89172007, vpisana v študijski program Biopsihologija, 2. stopnja, sem avtorica magistrskega dela z naslovom:

*Vpliv prehrane in aktivnosti na izražanje BDNF-ja z namenom izboljšanja rehabilitacije po možganski kapi.*

S svojim podpisom zagotavljam, da je predloženo magistrsko delo izključno rezultat mojega lastnega dela. Prav tako se zavedam, da je predstavljanje tujih del kot mojih lastnih kaznivo po zakonu.

Soglašam z objavo elektronske verzije magistrskega dela v zbirki »Dela FAMNIT« ter zagotavljam, da je elektronska oblika magistrskega dela identična tiskani.