

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Morfológiai és funkcionális agyi ér ultrahang vizsgálatok a
stroke rizikófaktorában**

Dr. Siró Péter

Témavezető:

Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

Morfológiai és funkcionális agyi ér ultrahang vizsgálatok a stroke rizikófaktoraiiban

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Siró Péter okleveles neurológus, aneszteziológus szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Bari Ferenc, az MTA doktora
Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Tanszék
2015.06.15. 10 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Barzó Pál, az MTA doktora
Dr. Oláh László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Bari Ferenc, az MTA doktora
Prof. Dr. Barzó Pál, az MTA doktora
Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
Dr. Oláh László, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet „A” épületének tanterme
2015. 06. 15. 15 óra

Bevezetés

A legfontosabb cardiovascularis rizikófaktorok és az anesztéziával kapcsolatos perioperatív szövődmények gyakoriságával kapcsolatos epidemiológiai vizsgálatok tanúsága alapján mind a hipertonia, mind a diabetes mellitus fokozott veszélyt jelent. A perioperatív cardiovascularis szövődmények az átlagpopulációban 6% körüli gyakoriságúak, ez az arány hipertonia esetén 11-12% között, diabetes mellitus esetén 9% körül van. Chronicus hipertonia esetén ez a fokozott rizikó a perioperatív időszakban leggyakrabban a bal kamra dysfunction fokozódását, cerebrovascularis betegségek és renalis elégtelenség megjelenését jelenti. A diabeteses betegekben a perioperatív szövődmények közül az átlagpopulációhoz képest 3,5-szer gyakoribb neurológiai szövődmény-ráta, valamint 5-ször gyakrabban előforduló vesedysfunctio emelendő ki. Az adatokból egyértelmű, hogy mindkét rizikófaktor perioperatív szövődmény-listáján előkelő helyen szerepelnek az agyi vérkeringés károsodásából adódó neurológiai szövődmények. A perioperatív neurológiai dysfunctiók kórélettani háttere nem minden részletében tisztázott, pedig a veszélyeztetett betegek korai felismerése és megfelelő praeoperatív előkészítése és intra,- valamint postoperatív kezelése minden bizonnyal kedvező hatást gyakorolna a perioperatív morbiditási és mortalitási mutatókra. Vizsgálataink egyik részében a veszélyeztetett betegek felismerése érdekében tanulmányoztuk az agyi keringési viszonyokat különböző cardiovascularis rizikófaktorok (diabetes mellitus és hipertonia) esetén.

Az agyat ellátó erek műtétei során 3 olyan kritikus fázis van, melyek haemodynamikai szempontból veszélyt jelenthetnek a betegre: a narcosis inductiós fázisa, melynek során a systemás vérnyomás kb. 25-30%-os csökkenésével lehet számolni, a carotis endarterectomiák ún. "kirekesztési fázisa", melynek során a sebész által előidézett átmeneti carotis interna occlusióról beszélhetünk, valamint a keringés végleges visszaállításának időpontja, amikor a chronicus hypoperfúsióhoz szokott agyszövetre ráeresztett, relatíve magas vérátáramlás miatt hyperperfúziós syndroma fejlődhet ki. Az altatóorvos szemszögéből nézve ezek tehát az agyi érműtétek azon fázisai, amelyekben az anesztézia során különös figyelmet igényel a systemás vérnyomás, valamint az oxigenizáció viszonyainak megfelelő megválasztása.

Az általunk vizsgált rizikófaktorok és kórképek agyi keringésre kifejtett hatásának összefoglalásával az volt a célunk, hogy rámutassunk: ezekben a kórfolyamatokban a cerebralis kompenzációs mechanizmusok károsodottak lehetnek. Az aneszteziológiai tevékenységgel kapcsolatban folyamatos elvárásként jelentkezik a perioperatív agyi

károsodások – perioperatív stroke, posztoperatív kognitív deficit, posztoperatív delirium-
gyakoriságának csökkentése. Erre akkor van esély, ha tisztázzuk, milyen pathophysiologiai
folyamatok állnak az agyi keringés csökkent kompenzációs készségének hátterében és már a
praeoperatív időszakban fel tudjuk ismerni a magas rizikójú beteget, hogy az anesztézia
típusát, valamint az intraoperatív teendőket ennek megfelelően tudjuk megválasztani. E
doktori értekezés célja, hogy újabb információkkal járjunk hozzá a korábbi vizsgálatokhoz a
témában.

Célkitűzések

E tézis az ischaemiás cerebrovascularis betegségek legfontosabb rizikófaktorainak non-invazív diagnosztikai lehetőségeivel foglalkozik. Vizsgálataink három betegcsoportban történtek, ennek megfelelően a célkitűzések három csoportba oszthatók:

1. HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA
LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL: A jelen tézisben bemutatott vizsgálatunk célja az volt, hogy egy egyszerű vazoreaktivitás teszt, a légzésvisszatartás segítségével tanulmányozzuk az agyi arteriolák funkcióját. Vizsgálataink megkezdésének idején nem állt rendelkezésre arra vonatkozó adat, hogy a serdülőkori hipertóniában szenvedőkben az agyi arteriolák funkciója károsodott-e, ezért ennek vizsgálatát tűztük ki célul.
2. 1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ BETEGEK INTIMA-MEDIA VASTAGSÁGÁNAK ÉS CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA: A diabetesesek körében végzett vizsgálataink célja az volt, hogy a kevésbé vizsgált 1-es típusú diabetes mellitussal rendelkező populációban tanulmányozzuk a carotisok intima-media vastagságának alakulását és egy olyan egyszerű, gyógyszer adásával nem járó vazoreaktivitás tesztet alkalmazzunk, amely esetlegesen kevesebb szövődémmel a betegek szélesebb körében alkalmas lehet a cerebrális vazoreaktivitás vizsgálatára. Vizsgálatainkkal arra kerestük a választ, hogy a cerebrális vazoreaktivitás károsodott-e 1-es típusú diabetes mellitusban és hogy milyen tényezők határozzák meg az agyi középnagy erek és arteriolák morfológiai és funkcionális károsodását.
3. A WILLIS-KÖR KOLLATERÁLISAINAK FUNKCIÓJA ÉS AZ ISCHAEMIÁS STROKE KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA: A rendelkezésre álló korábbi klinikai adatok alapján egy olyan eset-kontroll vizsgálatot terveztünk, melyben egy non-invazív, ágy mellett alkalmazható ultrahangos módszer segítségével vizsgáltuk a Willis-kör kollaterális kapacitását annak megítélése céljából, hogy a nem funkcióképes kollaterálisok az ischaemiás stroke független rizikófaktorának tekinthetők-e.

Betegek és módszerek

HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL

A "Debrecen Hypertension Study" (DHS) részeként 14 és 19 év közötti fiatalokat vizsgáltunk. A DHS eredeti célkitűzése az volt, hogy populáció alapú vizsgálattal megállapítsa a fenti életkorú fiatalokban a hipertonia pontprevalenciáját, feltérképezze a magasvérnyomás-betegség létrejöttéért felelőssé tehető rizikófaktorokat. Az adott periódusban a Debrecenben tanuló valamennyi középiskolás fiatalt (számszerűleg 10 359) bevontuk a vizsgálatba.

A hipertonia diagnózisa:

A vérnyomást Omron M4 digitális, oszcillometriás elven működő készülékkel mértük (Omron Healthcare GmbH, Hamburg, Germany). A vizsgálatokra ugyanabban az időpontban, az osztálytermekben került sor. Minden esetben 3 mérést végeztünk, az egyes mérések között 5 perc telt el. A továbbiakban a 3 mérést átlagoltuk, és a korábban ismertetett irányelveknek megfelelően az életkor, a nem és a testmagasság alapján 32 alcsoportot képeztünk. Ezen alcsoportok mindegyikében meghatároztuk a vérnyomás 90 percentilis értékét, melyet a későbbi feldolgozás során mint referenciát vettünk figyelembe. Ezt követően már csak azt az 1641 serdülőt vizsgáltuk tovább, akik vérnyomásértéke meghaladta a 90 percentilist. Ezekben a tizenévesekben 3 hónapos különbséggel még két alkalommal történt 3-3 vérnyomásmérés, azaz összesen 9 mérési érték átlagolásával erősítettük meg, vagy zártuk ki a magasvérnyomás betegség fennállását. A kilenc mérést újra átlagoltuk, és összehasonlítottuk a teljes populáció 95 percentilis értékével. A magasvérnyomás-betegség diagnózisát azokban a serdülőkben tartottuk megalapozottnak akiknél vagy a systolés vagy a diastolés vérnyomás a 95 percentilist. Ezek alapján 216 serdülő (a populáció 2.01%-a) bizonyult hypertóniásnak. A jelen vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott, a tervezett vazoreaktivitás tesztekbe beleegyező 55 hypertóniás és 35 egészséges serdülő vett részt.

Transcranialis Doppler mérések

Az arteria cerebri media systolés, diastolés, átlagos áramlási sebesség értékeit mértük 50 mm-es mélységben DWL- Multidop T típusú transcranialis Dopplerrel.

A pulzációs indexet a Gosling-formula szerint számítottuk:

(systolés sebességérték-diaistolés sebességérték)

átlagsebesség érték

A méréseket hanyatt fekvő helyzetben, az ultrahangkészülék transducerét a temporalis ablakra rögzítve végeztük. Csak az egyik féltekét vizsgáltuk, a vizsgáló kézzel fixálta a szondát.

Először a nyugalmi áramlási sebesség értékeket rögzítettük, majd felszólítottuk a beteget, hogy normális belégzést követően 30 másodperces időtartamra tartsa vissza a lélegzetét (a vizsgáló személy jelezte, hogy újra normálisan lélegezhet). Azokban az esetekben, ahol a vizsgált személy az első alkalommal nem tudta a szükséges időtartamig visszatartani lélegzetét, a tesztet úgy ismételtük meg, hogy folyamatosan közöltük a beteggel a hátralévő időt. A 30 másodperces légzésvisszatartás (BH) végén újabb transcranialis Doppler-mérés következett. Valamennyi vizsgálatot ugyanaz a személy végezte, aki a vizsgálat időpontjában nem tudhatta, hogy hypertóniás, vagy egészséges serdülőt vizsgál-e.

A cerebrovaszkuláris reaktivitást a légzésvisszatartás végén mért áramlási sebesség érték alapján úgy számítottuk, hogy a paramétereknek a nyugalmi értékhez viszonyított %-os változását vettük tekintetbe. A CVR értékét az alábbi képlet alapján számítottuk:

(BH után mért sebesség érték- nyugalmi sebesség érték) x 100
nyugalmi sebesség érték

Statisztikai feldolgozás

Átlagértékeket és standard deviációt számoltunk. A minták eloszlását F-próbával ellenőriztük. Amennyiben az adatok normális eloszlásúnak bizonyultak kétmintás t-tesztet, ha nem Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk az eredmények összehasonlítására. A hypertóniás és egészséges személyek adatai közötti különbséget $p < 0,05$ esetén fogadtuk el szignifikánsnak.

I-ES TIPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ BETEGEK INTIMA-MEDIA VASTAGSÁGÁNAK ÉS CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Harminchárom, 1-es típusú DM-ben szenvedő beteget és 31 egészséges kontrollt válogattunk be a vizsgálatba. A DM diagnózisát, illetve a betegek rendszeres gondozását a DEOEC Diabetológiai szakrendelés belgyógyász diabetológusa végezte. A hypertonia illetve emelkedett koleszterin és triglicerid szint kizáró kritérium volt a beválogatás során. Az egészséges önkénteseknél a magasvérnyomás, a diabetes és a cerebrovascularis betegség volt kizáró tényező. A vizsgálatot a helyi etikai bizottság előzetesen engedélyezte, a résztvevők beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Az ultrahang vizsgálat előtt az alábbi, legfontosabb klinikai és laboratóriumi adatok kerültek feljegyzésre: az életkor (években), a betegség fennállási ideje (években), a glikált hemoglobinszint (mint a közelmúlt cukorháztartásának indikátora), a mikroalbuminuria, de vizsgáltuk a diabetes retino- ill. neuropathia meglétét, illetve hiányát is. A glikált hemoglobinszintet kromatográfiás módszerrel (DIAMAT Bio-Rad, Hercules USA) határozta meg a DEOEC Központi Laboratóriuma és az eredményt százalékos formában adtuk meg. A vizelet mikroalbuminuriát 24 órás gyűjtött vizelethől határoztuk meg és mg/nap formában adtuk meg. A diabeteses retinopathiát gyakorlott szemész vizsgálta. A neuropathia diagnózisát a klinikai tünetek -mint pl. a distalis paresthesiák, felszínes és mélyérzészavar vizsgálata- alapján mondtuk ki.

A carotis intima- media vastagság (IMT) méréseket 7,5-10 MHz-es lineáris ultrahang fejjel (Hewlett Packard Sonos 2000, Palo Alto CA) végeztük. A vizsgálat során a vizsgálófejlet közvetlenül a musculus sternocleidomastoideus mögé helyeztük. Először a bifurcatiót hoztuk látótérbe, a méréseket ettől 2 cm-re a vizsgálófejtől távol eső érfali szakaszon végeztük. Az IMT-t a media-adventitia határ és a lumen-intima felszín közti távolságként határoztuk meg és milliméterben fejeztük ki. Mindkét oldalon három mérést végeztünk, az eredményeket átlagoltuk és ezeket az átlageredményeket használtuk fel a további statisztikai vizsgálatokhoz. Az IMT méréseket egy vizsgáló végezte (a jelölt), aki a betegek csoportbesorolásával (diabeteses vagy egészséges) nem volt tisztában.

Transcranialis Doppler vizsgálatok:

Az arteria cerebri mediában a véráramlás sebességét nyugalomban, hanyatt fekvő helyzetben mértük. Az ereket mindkét oldalon 50mm-es mélységben inszonáltuk. A nyugalmi értékek mérését követően a vizsgált személyt megkértük, hogy lélegezzen normálisan, majd tartsa

vissza a légzését 30 másodpercig. Amennyiben a vizsgált személy 30 másodpercen belül levegőt vett, megismételtük a vizsgálatot úgy, hogy a légzésvisszatartás addig eltelt idejét 5 másodpercenként közöltük. A vizsgálat során ezt követően 5 perc nyugalmi periódus következett, ami alatt ventiláció normalizálódott. A hyperventillációs teszt akkor kezdődött, amikor a beteg visszanyerte a spontán, normális légzésmintáját. Az akaratlagos hyperventilláció vizsgálatakor a beteget arra kértük, hogy vegyen mély levegőket 1 percen keresztül 25-28/perces frekvenciával. A hyperventillációs periódus végén mértük az áramlási sebességeket.

A cerebrovascularis reaktivitás számolása: a cerebrovascularis reaktivitást a nyugalmi átlag véráramlási sebességhez képest 30 másodperces légzésvisszatartást vagy 1 perces hyperventillációt követően mért áramlási sebesség százalékos változásaként definiáltuk az alábbi képlet szerint:

$$CVR = \frac{(MCAV_{teszt} - MCAV_{nyugalmi})}{MCAV_{nyugalmi}} \times 100$$

ahol az MCAV_{nyugalmi} a nyugalomban, MCAV_{teszt} pedig a BH vagy HV alatt mért áramlási sebesség. Így BH esetén pozitív, HV esetén negatív értékeket kaptunk.

Az átlagértékek és a standard deviáció minden értékre meg lett határozva. A normál eloszlású paramétereket a megfelelő t-tesztekkel hasonlítottuk össze. A Mann-Whitney tesztet használtuk a nem normális eloszlású adatok összehasonlítására. A nem parametrikus adatokat chi-négyzet teszttel hasonlítottuk össze. Az IMT, a cerebrovascularis reaktivitás és más numerikus adatok, mint az életkor, a diabetes időtartama, a microalbuminuria, a HgBA1C közti kapcsolatok vizsgálatára regresszió analízist használtunk. A p<0.05 értéket fogadtuk el a statisztikailag szignifikáns különbség szintjének.

A WILLIS-KÖR KOLLATERÁLISAINAK FUNKCIÓJA ÉS AZ ISCHAEMIÁS STROKE KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA

A vizsgálatba a Willis kör elülső részét érintő akut agyi infarktusos tünetei miatt a DEOEC Neurológiai Klinkájára felvett betegeket válogattuk be. Csak a kaukázusi rasszba tartozó betegek kerültek bevonásra. A hirtelen kialakuló focalis, vagy esetenként generalizált agyi károsodásra utaló klinikai tüneteket okozó, 24 óránál hosszabb ideig tartó, vagy ezen időn belül halálhoz vezető, vascularis eredeten kívül más okkal nem magyarázható tünetcsoportot tekintettük agyi infarktusnak. A stroke súlyosságának megítéléséhez a beteg felvételekor a Rankin skálát használtuk. A betegek érkezésekor részletes neurológiai és belgyógyászati vizsgálat történt, az anamnezis felvétel részeként az esetleges rizikófaktorokat azonosítottuk, lipid és hemostasis vizsgálatot végeztünk, képalkotó vizsgálatok történtek (koponya CT, az agyat ellátó erek extracranialis Doppler vizsgálata, illetve egyes, indokolt esetekben echocardiográfia). A transcranialis color Doppler vizsgálatot a CT minden esetben megelőzte. Azokat a betegeket, ahol a tünetekért nem vascularis ok volt felelős, kizártuk a vizsgálatból. A vizsgálat elvégzését a helyi Etikai Bizottság előzetesen engedélyezte.

Kontroll csoport

Kontroll csoportként olyan atheroscleroticus eredetű érbetegek szerepeltek, akiknek sem a kórelőzményében, sem a vizsgálatba beválogatáskor nem voltak cerebrovascularis eredetű betegségre utaló tüneteik. Csak a kaukázusi rasszhoz tartozó betegek kerültek be a vizsgálatba. Ezek a betegek az Academic Medical Centre Amsterdam érsebészeti szakrendelésének beteganyagából kerültek vizsgálatra. A betegek a perifériás érbetegségük átvizsgálása céljából keresték fel a szakrendelőt. A kontroll betegekről koponya CT, vagy MRI vizsgálat nem készült. A helyi etikai bizottság engedélyezte a vizsgálatot. A betegek a tájékoztatást követően írásban egyeztek bele a részvételbe.

A kollaterális funkció vizsgálata

A transcranialis Doppler vizsgálat előtt az agyat ellátó extracranialis erek duplex vizsgálata következett. Hewlett-Packard Sonos 2000 duplex készülékkel történtek a vizsgálatok. A carotis stenosis mértékét a NASCET kritériumok alapján adtuk meg. A TCCD vizsgálatot 2-2,5 MHz-es ultrahang fejjel végeztük. A Willis kört alkotó artériákat a temporális csontablakon keresztül vizsgáltuk. Olyan betegek is részt vettek a vizsgálatban akiknek a temporális csontablaka csak részleges elülső vagy hátulsó keringést érintő vizualizációt tett lehetővé. Azokban a betegekben, akiknek nem volt elzáródott a. carotis internájuk, a

kollaterális funkciók felderítéséhez carotis kompressziót is alkalmaznunk kellett. Az a. communicans anterioron keresztül megvalósuló, az a. cerebri mediába irányuló kollaterális keringést akkor láttuk bizonyítottnak, ha a carotis kompresszió alatt az ipsilateralis, communicans anteriorról proximalisan elhelyezkedő a. cerebri anterior szakaszban (A1) az áramlás megfordult. Az arteria basilaris felől az ICA területre irányuló kollaterális áramlást a carotis kompresszió alatt az ipsilateralis arteria cerebri posterior communicans posterior előtti szakaszán (P1) mért áramlási sebesség növekedésének mérésével bizonyítottuk. A P1 szakaszon mért systolés csúcsebesség 20%-nál nagyobb emelkedése esetén tartottuk a kollaterális keringést funkcionálisnak, ez a sebesség növekedés legalább a kétszerese annak, amit mérési hiba vagy normálisan létrejövő változás okozna. A P1 szakasz hypoplasiája esetén a posterior főága az ICA-ból ered. Ez a Willis kör egy gyakori fejlődési rendellenessége és akadályozhatja a hátsó kollaterális áramlást. Ebben az esetben a Willis kör foetalis konfigurációjáról beszélünk. Ilyenkor az a. communicans posteriort nagy mérete miatt közvetlenül lehet vizualizálni, ami direkt sebességmérést tesz lehetővé. Ha a carotis kompresszió sebességcsökkenést okoz az a. communicans posteriorban az áramlási irány megfordulása helyett, akkor nem funkcionáló hátsó kollaterális keringésről beszéltünk.

A carotis kompressziós tesztek technikai kivitelezése

A carotis communis kompressziókat maximum 4 szívciklus hosszan alkalmaztuk, a kompresszió helye proximalisan, a sternocleidomastoideus sternalis feje mellett volt. Hogy minimalizáljuk az esetleges embóliás szövődmények lehetőségét, kompressziót csak azokban az esetekben alkalmaztunk, amikor a B-mode kép alapján a proximális plakkok lehetősége kizárható volt. Azért, hogy a kompresszió hatékonyságáról megbizonyosodjunk, az ipsilateralis fülkagylóra pulsoxymétert (Eagle 3000, Marquette betegőrző monitor) helyeztünk, ami egy külön képernyőn jelenítette meg a pulzushullámot. A pulzushullám ellaposodása jelezte a carotis communis keringés megszűnését, ezáltal a megfelelő hatékonyságú kompressziót.

A vizsgálat menete carotis occlusio esetén:

Azokban a betegekben ahol az egyik oldali a. carotis elzáródott, az ipsilateralis A1-szakaszban megfordult áramlási irány esetén láttuk bizonyítottnak az ellenoldali félteke felőli megfelelő kollaterális áramlást. Kétoldali ICA elzáródás esetén az elülső keringéshez tartozó kollaterális áramlást nem tudtuk vizsgálni. Az a. basilarisból az elzáródott ICA irányába irányuló kollaterális áramlás bizonyítéka az ipsilateralis P1 szakaszon mért, a korra és nemre

illetve, ICA occlusio nélküli kontroll betegek átlagos áramlási sebességénél minimum 2 standard deviációval nagyobb áramlási sebesség növekedés szolgált.

Másodlagos kollaterális útvonalak vizsgálata:

Azokban a betegekben, akiknél az ICA elzáródott és nincs hatékony kollaterális áramlás a Willis kör felől, másodlagosan az a. ophthalmicán és leptomeningealis arteriákon keresztül kialakuló kollaterális áramlás lehet jelen. Azokban a kontroll személyekben és betegekben, ahol ICA elzáródás volt, ezt a fajta kollaterális keringést is vizsgáltuk. Erre a célra 7,5 MHz-es fejet használtunk. Az ultrahang szondát zárt szemhéj mellett az orbitára helyeztük, a retinakárosodás megelőzésére a kibocsátott ultrahang nyaláb energiáját a haléntécsonton áthatolni képes energia 10%-ára csökkentettük. Az arteria ophthalmicában megfordult áramlási irány jelezte a funkcionális kollaterális keringést. A leptomeningealis arteriákon kialakuló kollaterális keringés Doppler elvű készülékkel nem vizsgálható.

Statisztikai elemzés

A betegekben és a kontrollokban egyaránt meghatároztuk a nem funkcionális elülső és hátulsó kollaterálisok számát. A betegeket a súlyos ICA stenosis illetve occlusio jelenléte alapján soroltuk be csoportokba. A számítások alapját a sikeresen vizsgált kollaterális útvonalak és nem a betegek száma képezte. A nem funkcionális elülső és hátulsó kollaterális pályák vonatkozásában esélyhányadost (odds ratio OR) számoltunk 95%-os konfidencia intervallummal. A nem funkcionális posterior kollaterális keringés melletti OR számításánál a betegcsoportban a tünetképző féltekét vettük index féltekének. Chi négyzet tesztet Yates korrekcióval, vagy Fisher féle exakt tesztet használtunk a kategorikus változók összehasonlítására. A szignifikancia szintet az 5%-os határnál húztuk meg.

Eredmények

HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL

Összesen 55 hypertoniás és 35 egészséges serdülőt vizsgáltunk

Noha a vizsgált személyek életkora szignifikánsan magasabb volt a hypertenziós csoportban, mint egészséges serdülőkben, ez átlagosan fél éves időtartamnak felelt meg, amelynek klinikai jelentősége valószínűleg nincs. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők testtömeg-indexe jelentősen magasabb volt. A két csoport a nemek arányában nem különbözött egymástól.

A nyugalmi áramlási sebesség értékek összehasonlítása

Az a. cerebri media áramlási sebesség értéke szignifikánsan magasabb volt a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben, mint az egészségesekben

Ezzel szemben a pulzációs index értékek nyugalomban nem különböztek a két csoportban (Hypertonia: 1.03 ± 0.23 vs. Kontroll: 1.08 ± 0.19 , $p=0.17$).

Az áramlási sebesség értékek abszolút értékeinek összehasonlítása légzésvisszatartás után

A systolés, diastolés és átlagsebességek abszolút értékei nem különböztek egymástól a hypertoniás és kontrollcsoportban a 30 másodperces légzésvisszatartás befejezésekor.

Ugyanakkor a pulzációs index a légzésvisszatartás végén a hypertoniás csoportban magasabb volt.

Az áramlási sebesség értékek %-os változása légzésvisszatartás után:

A systolés sebességek %-os változása nem különbözött egymástól a hypertoniás és kontrollcsoportban. Ugyanakkor a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben a az átlagos, a diastolés áramlási sebesség érték és a pulsatilitási index %-os változása szignifikánsan kisebb mint az egészséges fiatalokban

1-ES TIPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ BETEGEK INTIMA-MEDIA VASTAGSÁGÁNAK ÉS CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Vizsgálataink során 33, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő és 31 egészséges kontroll személyt tanulmányoztunk. A kontroll személyek és a diabetesesek életkora közel azonos volt, ahogyan a nemek aránya is. A diabetes átlagos fennállási ideje $21,5 \pm 6,9$ év volt (10-38 éves tartományban). Látható tehát, hogy régóta fennálló diabetessel élő betegek kerültek beválogatásra. A glikált hemoglobin szint elfogadható vércukorkontroll mellett szólt. A célszervkárosodások közül a mikroalbuminuria jelentősen eltérő súlyosságú nephropathiára

utalt, az ürités 2-1300mg/nap tartományban volt. A betegek többségében mind a diabeteses retinopathia (n=25) mind a neuropathia a vizsgálat idején már megfigyelhető volt.

Az intima-media vastagság mérések eredményei:

A diabeteses betegekben szignifikánsan magasabb volt az IMT értéke ($1 \pm 0,2\text{mm}$) mint az egészségesekben (átlagérték \pm SD: $0,6 \pm 0,06\text{mm}$, $p < 0,001$).

Transcranialis Doppler mérések

A nyugalmi agyi áramlási sebesség mérések és a BH és HV mérések eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

A hogy a nyugalmi áramlási sebességek magasabbak voltak a kontroll csoportban mint a diabetesesekben. Figyelemre méltó, hogy nyugalomban a cerebrális arteriolák funkcióját jellemző pulzációs index értéke a diabeteses betegekben magasabb volt, mint az egészséges személyekben. Az áramlási sebességekben nyugalomban mutatkozó szignifikáns különbség mind a hyperventilatio, mint a légzésvisszatartás után megmaradt a diabeteses és a kontroll csoport között.

A cerebrovascularis reaktivitás értékek összehasonlítása a diabeteses és a kontroll csoportban:

A 30 másodperces légzésvisszatartás a diabetesesekben kevésbé kifejezett változást okozott az egészségesekkel összehasonlítva, ez a cerebrális kiserek csökkent vasodilatációs képességére utal. A vasokonstriktív vizsgálatok hasonló eredményt kaptunk, a diabeteses betegek az egészségeseknél kevésbé intenzíven reagáltak.

Az IMT és a klinikai adatok közötti összefüggés

Amikor az IMT és a különböző klinikai adatok kapcsolatát vizsgáltuk diabeteses betegekben, az életkor korrelál leginkább az IMT súlyosságával ($r=0,53$, $p=0,01$). Ezzel szemben az IMT független volt a diabetes fennállási idejétől és a mikroalbuminuria súlyosságától. A fentiekhez hasonlóan ha a neuropathia megléte alapján osztottuk két csoportba a betegeket, az IMT értékek a két csoportban nem különböztek egymástól (neuropathia-: $0,93 \pm 0,2$ mm és neuropathia +: $1,03 \pm 0,23$ mm). A retinopathia alapján képzett csoportokban is hasonló volt a megfigyelésünk ($1,02 \pm 0,25$ mm a retinopathiás illetve $0,94 \pm 0,06$ mm a nem retinopathiás csoportban).

A cerebrovascularis reaktivitás és a klinikai adatok kapcsolata

A BH alapján mért cerebrovascularis reaktivitás függetlennek bizonyult az életkortól, a diabetes időtartamától és a mikroalbuminuria súlyosságától. Az akaratlagos hyperventilláció után mért áramlási sebességváltozás szintén nem volt kapcsolatban az életkorral, a diabetes időtartamával vagy mikroalbuminuriával. Nem volt különbség (sem BH sem HV esetén) a retinopathia illetve a neuropathia megléte alapján képzett csoportokban sem.

Az IMT és a cerebrovascularis reaktivitás kapcsolata

Nem volt összefüggés az IMT és az a. cerebri media áramlási sebesség %-os emelkedése között a légzésvisszatartás után. Nem találtunk összefüggést az IMT és az akaratlagos HV utáni áramlási sebesség csökkenés mértékében sem.

A WILLIS-KÖR KOLLATERÁLISAINAK FUNKCIÓJA ÉS AZ ISCHAEMIÁS STROKE KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA

109 akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegnél végeztünk az elülső keringést érintő TCCD vizsgálatot. 78 férfit és 31 nőt vizsgáltunk, az átlagéletkoruk 66 év volt (38-91 tartományban) A 109 beteg közül 75 esetben volt eredményes a vizsgálat (60 férfi és 15 nő, átlagéletkoruk 64 év, 41-91 év tartományban volt.

Stroke-ban szenvedő betegek:

A tünetek kezdete és a vizsgálat közt eltelt idő átlaga 5 nap volt (1-85 nap között). A stroke-os betegcsoportban 26 esetben volt súlyos ICA stenosis vagy occlusio. A 21 occlusios eset közül kettőben az eltérés kétoldali volt. A 26 súlyos occlusiv beteg közül 5 esetben a tünetek az ellenoldali féltekéhez köthetők voltak. A hátsó kollaterális keringés megfordulásához vezető kétoldali arteria vertebralis occlusiot egy esetben sem találtunk.

Az elülső kollaterális rendszer állapota a 75 esetből 69-ben volt vizsgálható. Négy betegben a Willis kör elülső részét alkotó erek nem voltak megfelelően vizsgálhatók. Két betegben az interhemispheriális kollaterális áramlás a kétoldali ICA occlusio miatt nem volt vizsgálható. A 75 esethez tartozó 150 hemisphaerium közül 8 esetben nem volt vizsgálható a hátsó kollaterális keringés a szuboptimalis képalkotási lehetőség miatt.

Kontroll személyek

A kontroll csoportot 113 atheroscleroticus érbeteg alkotta: 79 férfi és 34 nő, az átlagéletkoruk 62 év volt (35-89 éves tartományban). A beteg és a kontroll csoport életkorában statisztikailag szignifikáns különbség volt ($p=0,008$). A 113 beteg közül 100 esetben volt eredményes a TCCD vizsgálat. Súlyos ICA occlusiv betegsége 19 betegnek volt. Két betegnek volt kétoldali súlyos, 70%-nál nagyobb stenosisa, 8 esetben volt egyoldali occlusio, ezek közül 2 betegnek ellenoldali súlyos stenosisa is volt (6. táblázat). Az áramlási irány megfordulásához vezető kétoldali vertebralis occlusiot nem találtunk. Az elülső kollaterális útvonal 99 betegben volt vizsgálható a kontroll csoportban. A hátsó keringés az érintett 200 hemisphaeriumból 193-ban volt vizsgálható

A kollaterális működés és a stroke kapcsolata

Nem működőképes elülső kollaterális keringés a betegcsoportba tartozók 33%-nál, a kontroll csoportba tartozók 6%-nál volt kimutatható ($p < 0,001$). A hátsó kollaterális hálózat nem volt működőképes a betegek 57%-ban és a kontrollok 43%-ban ($p = 0,02$).

Súlyos ICA szűkület, illetve occlusio esetén az elülső kollaterális útvonal nem volt működőképes az stroke-os esetek 48%-ban és a kontrollok 11%-ban ($p = 0,03$). Az ipsilateralis hátsó kollaterális 60%-ban ill. 33%-ban volt működésképtelen ($p = 0,13$). A súlyos ICA szűkület nélküli esetekben és kontrollokban az elülső kollaterális nem bizonyult funkcióképesnek az esetek 26, illetve 5%-ában ($p = 0,002$). A hátsó kollaterális esetében ez 58% illetve 45% volt ($p = 0,19$). Azokban a stroke betegekben, akiknek súlyos ICA szűkületük volt, nagyobb számban fordult nem működőképes elülső kollaterális, mint azoknál a stroke-os betegeknél, ahol nem volt súlyos ICA eltérés (48% illetve 26%), a különbség azonban nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p = 0,12$). A kontroll csoportban sem volt szignifikáns különbség a súlyos ICA stenosisal rendelkezők és nem rendelkezők között a nem működőképes elülső és hátsó kollaterálisok tekintetében. A nem működőképes kollaterálisok száma sem a stroke és a TCCD között eltelt idővel, sem a nemmel, sem az életkorral nem volt szignifikáns kapcsolatban. A súlyos ICA stenosisal és occlusioval rendelkezőkben a nem funkcionális elülső kollaterálisok esetében az $OR = 7,33$ (1,19-76,52) míg a hátsó kollaterálisok esetében $OR = 3,00$ (0,77-12,4) volt. Ebben a csoportban erős az összefüggés a nem működőképes elülső és hátsó kollaterális kapacitás és az ischaemiás stroke között.

A stroke jellemzői a vizsgált betegcsoportban

A 26 súlyos ICA eltéréssel rendelkező beteg közül csak 2 esetben volt határterületi infarctus kimutatható. 17 esetben territoriális infarctus, 5 esetben 1 vagy több lacunaris infarctus ábrázolódt. Ezek közül 2 esetben a lacunaris stroke-okat réginek minősítették. A 49 súlyos ICA stenosisal nem rendelkező beteg közül 25-nek volt territoriális infarctusa, 4 esetben territoriális és lacunaris infarctus kombinálódt, 10 betegnek lacunaris infarctust írtak le. 3 esetben a lacunákat réginek minősítették. 10 betegnél nem írt le eltérést a CT. Abban a 15 betegben akiknél csak lacunaris infarctust találtunk CT-vel, az anterior és posterior nem funkcióképes kollaterálisok aránya 27 % és 61% volt, a 60, nem lacunaris infarctusos betegben 35% ill 56% volt az érték. A két csoport közti különbség nem volt statisztikailag

szignifikáns. Amikor a súlyos carotis stenosisos és territorialis infarctusban szenvedő csoportot hasonlítottuk össze a súlyos carotis elváltozás nélküli territorialis infarctusos csoporttal, az elülső és hátsó kollaterálisok 50% illetve 55% és 25% illetve 44%-ban voltak funkcióképtelenek, ami szintén nem szignifikáns különbség. Lehetséges, hogy a statisztikailag nem kimutatható különbségnek esetleg a kis mintaszám volt az oka.

A 75 eset közül 56 alkalommal történt echokardiográfia. Ebből az 56 esetből 19-ben volt súlyos ICA eltérés. Potenciális kardiális emboliaforrást (9/19 47%) illetve (18/37 49%) esetben sikerült igazolni. Azoknak a betegeknek a 75%-ában, akiknek súlyos ICA betegségük volt, de nem sikerült kardiális emboliaforrást találni, az elülső kollaterális rendszer nem volt funkcióképes. Ez az érték abban a csoportban, ahol súlyos ICA stenosis volt és a szív is emboliaforrásnak bizonyult 22% volt és 18% volt abban a csoportban, ahol a szív emboliaforrás volt, de nem volt súlyos ICA stenosis. A hátsó kollaterálisok tekintetében a kardiális embóliáforrás alapján képzett csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Megbeszélés

HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL

Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy hypertoniás serdülőkben az a. cerebri media nyugalomban mért áramlási sebesség értéke szignifikánsan magasabb, mint normotensiós serdülőkben. További megállapításunk, hogy az agyi erek vazoreaktivitása a magasvérnyomás-betegségben szenvedő fiatalokban csökkent.

Az általunk az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség értékek megfelelnek a Brouwers és mtsai által ismertett referencia értékeknek. A hypertoniás és nem hypertoniás személyek között nyugalomban valamennyi áramlási sebességérték szignifikánsan különbözött a két csoport között, a pulsatilitási indexek között nem volt szignifikáns a különbség. A korábbi vizsgálatok eredményei a nyugalmi áramlási sebesség értékek vonatkozásában nem egységesek: egyes szerzők azt találták, hogy hypertoniás és egészséges személyekben az agyi vérátáramlás hasonló nagyságrendű, míg mások hozzánk hasonlóan azt találták, hogy magasvérnyomás-betegségben a nyugalmi áramlási sebesség értékek magasabbak. A némileg ellentmondó eredmények magyarázata véleményünk szerint egyrészt az lehet, hogy az a. cerebri media áramlási sebesség értékei az életkor előrehaladtával csökkennek. Lipsitz és munkatársainak megfigyelése szerint egészséges fiatalokban az áramlási sebesség értékek magasabbak, mint normotensiós és hypertoniás idősokban, ugyanakkor a két utóbbi csoport áramlási sebesség értékei megegyeznek. Hasonló megfigyelésekről számolt be Troisi is. A hypertoniás betegek agyi hemodinamikai viszonyait tanulmányozó eddigi vizsgálatok során főleg az idősebb korcsoportba tartozó hypertoniás és egészséges személyeket válogattak be. Feltételezhető, hogy az életkor előrehaladtával elmosódnak a hypertoniás és magasvérnyomás-betegségben nem szenvedőkben a fiatalabb korban az áramlási sebesség értékek vonatkozásában még megfigyelhető enyhe különbségek.

Korábban több vizsgáló is beszámolt arról, hogy hypertoniás felnőttekben a hypo- és hypercapniás ingerekkel szembeni agyi vazoreaktivitás a kontroll személyekhez viszonyítva csökkent. A légzésvisszatartásos teszt során hypercapnia jön létre. Hypercapniás körülmények között végzett vizsgálataink során a magasvérnyomás- betegségben szenvedő serdülőkben a vazoreaktivitás az egészséges fiatalokhoz képest csökkent volt. A hypertoniáról közismert hogy az agyi microvascularis funkciók (vasodilatatio és vazokonstriktio) megváltozását okozza. A folyamat hátterében az agyi arteriolák endothelium-függő relaxációjának

csökkenése, valamint az agyi erek nyugalmi tónusának fokozódása állhat. A "remodelling" elmélet szerint a krónikusan magas vérnyomás az erek fal-lumen arányának növekedését, és ezáltal az arteriolák vasoconstrictiós és vasodilatációs képességének csökkenését okozza. Egyelőre nem tisztázott, mennyi időnek kell eltelnie ahhoz, hogy a magas vérnyomás hatására az agyi arteriolák területén e változások létrejőjenek. Kétségtelen tény, hogy amennyiben a korábban magas vérnyomásos betegek antihypertensiv kezelést kapnak, a megváltozott vazoreaktivitás 3 hónappal a kezelés megkezdését követően normalizálódik. Feltételezhető tehát, hogy az agyi arteriolák tónusának a magasabb vérnyomásértékekhez való alkalmazkodása néhány hét, esetleg hónap alatt létrejön. Mivel az általunk vizsgált serdülők nagyobb hányadában a mi vizsgálatunk derítette fel a magas vérnyomást, a jelen vizsgálatban nem áll rendelkezésre elegendő adat a hypertonia fennállási idejéről, illetve a kezelés esetleges hatékonyságáról.

Néhány mondatban meg kell említenünk az általunk alkalmazott módszer korlátait is. Az irodalmi adatokból ismert, hogy a légzésvisszatartásos teszttel mért vazoreaktivitás értékek variabilitása viszonylag nagy, ezt saját vizsgálataink során is megfigyeltük. Azért döntöttünk a normális belégzést követő 30 másodperces időtartamú légzésvisszatartás mellett, mert ez az időtartam már bizonyosan elegendő a megfelelő PaCO₂ -szint létrejöttéhez, de a vizsgált személyek mindegyike számára még jól tolerálható. A vizsgálat korlátaiként értékelhető, hogy a jelen eredmények elsősorban a patofiziológia tisztázására alkalmasak, az egyes kóros esetek felismeréséhez a vizsgálat érzékenysége nem megfelelő. Ez a megfigyelésünk összhangban van a korábbi vizsgálok által leírtakkal is.

Záró megjegyzések: kimutattuk, hogy hypertoniás serdülőkben az agyi vazoreaktivitás a hasonló korú egészséges személyekkel összehasonlítva csökkent. Munkánk egyik fontos következtetése az, hogy az agyi arteriolák működése a magasvérnyomás-betegségnek már ebben a korai, cardio- és cerebrovascularis szempontból még tünetmentes fázisában is kimutatható. Az agyi erek megváltozott reaktivitásának klinikai jelentőségét követéses vizsgálatok hivatottak tisztázni. Populáció alapú szűrő- programok kidolgozása, a magas rizikójú betegek megfelelő követése és antihypertensiv kezelése elengedhetetlen a hypertonia cardio- és cerebrovascularis szövődményeinek megelőzésében.

1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN SZENVEDŐ BETEGEK INTIMA-MEDIA VASTAGSÁGÁNAK ÉS CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Tanulmányunkkal igazoltuk, hogy 1-es típusú diabetes mellitusban az arteria carotisok intima-media vastagsága nagyobb, mint egészséges személyekben. Emellett azt is igazoltuk, hogy

mind a vazokonstriktor, mind a vazodilatációs stimulusokra a diabeteses betegekben a kontroll személyekhez képest csökkent vazoreaktivitás mutatható ki. A nemzetközi irodalomban ez volt az első olyan vizsgálat, amely 1-es típusú diabeteses betegcsoportban az agyi erek vazodilatációs és vazokonstriktív reaktivitását tanulmányozta.

Az agyat ellátó nagy-és középnagy erek érintettsége diabetes mellitusban jól ismert, mint ahogy az is, hogy e betegcsoportban az a. carotisok, a coronariák és a perifériás erek területén az érszűkületek kialakulásának incidenciája nagyobb. Az arteria carotisok intima-media vastagságáról igazolódott, hogy az atherosclerosis kifejlődésének indikátora, ezért napjainkban már a cardio-és cerebrovascularis rizikóbecslés egyik ajánlott vizsgálómódszere az IMT mérés. Diabeteses betegekben az IMT megvastagodásának mértéke a retinopathia és a microalbuminuria súlyosságával pozitív korrelációt mutatott, amely arra utal, hogy az érrendszer különböző területén az érkárosodások egymással párhuzamosan alakulnak ki. Saját vizsgálatunkkal csak a betegek életkora és az IMT súlyossága közötti pozitív összefüggést tudtuk igazolni, de az IMT nem függött a diabetes mellitus fennállási idejétől. Egy korábbi vizsgálatunkkal munkacsoportunk hasonló megfigyelésről számolt be: az a. carotisok atheroscleroticus stenosisainak súlyossága az életkortól függött, de 1-es típusú diabetes mellitusban független volt a betegség fennállásától. ezzel szemben 2-es típusú diabeteses betegekben az emelkedő életkorról és a diabetes fennállási idejével arányosan súlyosabb volt a carotis stenosis is. Meg kell jegyeznünk azt is, hogy a jelen vizsgálatba bevont betegek valamennyien régóta ismert 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek voltak (a betegség átlagos fennállási ideje 21,6 év volt és a betegek legtöbbször meghaladta a 10 évet). Minden bizonnyal ez lehet az oka, hogy a nem retinopathiás betegek aránya olyan alacsony volt (n=7), amely viszont nem tette lehetővé a korrekt statisztikai analízist és az esetleges különbségek igazolását.

A nyugalomban mért áramlási sebesség értékek az a. cerebri mediában szignifikánsan alacsonyabbak voltak a diabeteses csoportban, mint az egészséges kontroll személyekben. Első megközelítésben ez a megfigyelés két okkal magyarázható: az a. cerebri media áramlási sebessége akkor lehet alacsonyabb, ha a középnagy erek (tehát konkrétan az a. cerebri media) dilatáltak, vagy amennyiben az ellátási területéhez tartozó rezisztencia-arteriolák konstriktív állapotban vannak. A korábbi vizsgálatokból ismert, hogy a Willis-kört alkotó erek átmérője relatíve állandó, ezért az a. cerebri media diabetes mellitus miatti dilatációja nem valószínű. A rezisztencia erek konstriktív állapota diabeteses betegekben korábbi vizsgálatokból ismert. Diabeteses betegekben a pulzációs index emelkedéséről számoltak be előző

vizsgálatok során, amely az illető érterület arterioláinak konstrikiójára utalhat és amely egyben magyarázza is a nyugalomban mérhető alacsonyabb áramlási sebesség értékeket.

Diabetes mellitusban a mi jelen vizsgálatainkhoz hasonlóan korábban mások is igazolták már az agy arterioláinak károsodott reaktivitását. Autoregulációs tesztekkel, a CO₂-belégzést alkalmazó vazoreaktivitás-teszttel, intravénás acetazolamid adását követően végzett vazoreaktivitás-tesztekkel és légzésvisszatartásos teszttel igazolták, hogy az agyi arteriolák reaktivitása diabetes mellitusban csökkent. Az is igazolódott, hogy a vazoreaktivitás károsodása korrelál a diabetes fennállási idejével és az egyéb érszövődeményekkel párhuzamosan alakul ki. Felmerülhet a kérdés az olvasóban, hogy akkor mi az újdonság a mi vizsgálatunkban. Először is, az eddigi vizsgálatok jobbára a vazodilatációs reaktivitást tanulmányozták, de eddig nem volt adat arra vonatkozóan, hogy a vazokonstriktív reaktivitás is károsodott-e. Jelen vizsgálatunkban mi mind vazodilatációs, mind vazokonstriktív ingereket alkalmaztunk a vazoreaktivitás vizsgálatára. Másrészt a légzésvisszatartásos tesztet eddig csak 2-es típusú diabetes mellitusban alkalmazták, a sokkal ritkább 1-es típusú diabetes mellitusra vonatkozóan vizsgálataink megkezdéséig nem volt adat.

A légzésvisszatartásos és hyperventillációs tesztek élettani alapjait e munka irodalmi összefoglalójában részletesen leírtuk, és korábban számos közlemény is foglalkozott vele a nemzetközi irodalomban. Röviden, a 30 másodperces légzésvisszatartást követően az extracelluláris pCO₂ és ennek következményeként az agyi arteriolák dilatációja miatt az agyi véráramlás megemelkedik. Ezzel szemben az akaratlagos hyperventillációkor az extracelluláris pCO₂ csökkenése és a pO₂ emelkedése következik be, mely az arteriolák szűkületét és az agyi vérátáramlás csökkenését okozza. E tesztek eredményesen alkalmazhatók voltak korábban számos olyan betegség tanulmányozására, amelyekben az agyi arteriolák funkciója tartósan, vagy átmenetileg károsodik, pl. preeclampsziában, meningitisben, hemodinamikailag szignifikáns carotis stenosisok és hypertonia esetén.

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a nyugalmi pulzációs index emelkedett, az áramlási sebesség csökkent 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben az egészséges kontrollokhoz képest, és az agyi arteriolák reaktivitása is károsodott. Korábban experimentális diabetesben a vasoaktív anyagok magasabb szérumszintjét írták le, amely megfelelő magyarázattal szolgálhat e megfigyelésekre, azaz a nyugalomban megfigyelhető magasabb vazokonstriktív tónusra diabetes mellitusban. Legfontosabb megfigyelésünk az, hogy az arteriolák reaktivitási funkciója mindkét irányba (tehát a vazokonstriktor és vazodilatátor stimulusok alkalmazása esetén is) érintett. Véleményünk szerint e megfigyelések inkább az arteriolák morfológiai, mintsem funkcionális elváltozásaira

utalhatnak diabetes mellitusban. Ezt a feltételezésünket azok a pathohistologiai megfigyelések is alátámasztják, amelyek szerint a diabetesben szenvedő betegek boncolási leleteiben jellegzetesen előfordulnak microatheromák, lipid-és hyalin depozitumok és a basalis membrán megvastagodásai.

Végül, meg kell említenünk vizsgálataink korlátait is. Ezek között is először említést érdemel, hogy a transcranialis Doppler nem közvetlenül az agyi vérátáramlást méri, hanem a vérátáramlási sebesség értékeit melyek változása arányos az agyi vérátáramlás mértékével. A másik ilyen korlátunk az, hogy a légzésvisszatartásos és hyperventillációs tesztek diszkriminativ ereje korlátozott, ezért diabeteses betegek szűrővizsgálataira nem, vagy csak korlátozott mértékben (megfelelő életkor és nem szerint illesztett kontroll csoport eredményei alapján) alkalmazhatók. Véleményünk szerint vizsgálataink elsősorban patofiziológiai jelentőségűek: eredményeink hozzájárulhatnak a diabetesesekben gyakran előforduló lacunaris infarctusok, vascularis dementiák, és nagyobb gyakorisággal előforduló cerebrovascularis szövődmények hátterének megértéséhez és segíthetnek annak megértésében is, miért rosszabb a stroke-ok kimenetele diabetes mellitusban szenvedő betegekben.

A WILLIS-KÖR KOLLATERÁLISAINAK FUNKCIÓJA ÉS AZ ISCHAEMIÁS STROKE KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA

Vizsgálatunkban szignifikánsan nagyobb arányban találtunk funkcionálisan elégtelen, a Willis kört érintő, elülső és hátulsó kollaterális rendszert az ischaemiás stroke-on átesett betegekben mint azokban az ér-betegekben akiknek nem volt stroke-juk. A súlyos ICA stenosisos betegekben erős korrelációt találtunk a nem funkcióképes elülső kollaterális rendszer és a stroke között (OR7,33%, 95%CI=1,19-76,52). Az összefüggés a hátsó kollaterális rendszer és a stroke között kevésbé volt szoros (OR=3,00 95CI=0,77-12,04). Azoknak a betegeknek, akiknek úgy alakult ki stroke-juk, hogy a szív nem volt emboliaforrás, 75% százalékának nem volt funkcióképes az elülső kollaterális rendszere, ezzel szemben azokban, ahol a szív emboliaforrásként szerepelt ez az érték 22% volt. (p=0,04). Ez az eredmény felhívja a figyelmet arra, hogy mennyire életfontos a megfelelően kifejlődött kolleterális rendszer jelenléte azokban a betegekben, ahol a carotis rendszer atherosclerosis a stroke fő rizikófaktora. Ezek az eredmények alátámasztják Caplan és Hennerici elméletét, amely szerint a károsodott kollaterális rendszer csökkenti a keringés kompenzációs képességét arra, hogy eliminálja a thromboembolusokat és limitálja az embólia miatt kialakuló ischaemiás területek vérellátását.

Bár a határterületi infarktust tartják az alacsony áramlás által okozott típusos, hemodinamikai elváltozásnak ilyen típusú laesiót saját anyagunkban csak két betegben találtunk. Mind a két betegben hiányzott mind az anterior, mint a posterior kollaterális útvonal. A súlyos ICA stenosisal, illetve nem megfelelő kollaterális rendszerrel rendelkező betegek többségének territorialis típusú stroke-ja volt, amit elsősorban a nagyerek atherosclerosis vagy cardialis embolisatio okozhat. Nem próbáltunk meg különbséget tenni az emboliás és a hemodinamikai eredet között, mivel Hennerici és munkatársai vizsgálatából tudjuk, hogy a stroke mechanizmusára nem lehet a koponya CT, vagy MR felvételek alapján pontosan következtetni. Meglepő módon nem találtunk különbséget a lacunaris stroke-os betegek (az ilyen betegekben ésszerűen nem feltételezhető kapcsolat a kollaterális funkció és a stroke között) és a nem lacunaris infarctusos betegek között. A súlyos carotis elváltozás nélküli beteg és kontroll csoportot összehasonlítva azt találtuk, hogy a nem funkcióképes kollaterálisok száma a betegcsoportban jelentősen nagyobb volt: 26% szemben az 5%-al ($p=0,002$). Annak háttérében, hogy a stroke magasabb arányban fordult elő nem funkcióképes kollaterálisok esetén, nem csak kongenitalis rendellenességek állhatnak, hanem az agyi ereket érintő előrehaladottabb atherosclerosis is magyarázhatja az eltérést. Egy másik magyarázat az lehet, hogy a hypertensio amely szegényes kollaterális rendszerhez társul, szignifikánsan gyakoribb volt a betegcsoportban ($p<0,001$).

A Willis-kör diszfunkciója és az emelkedett stroke rizikó közti kapcsolat lehetőségét először Alpers és Berry patológiai vizsgálatai vetették fel. Ők 350, normális agyhoz tartozó Willis kört hasonlítottak 194 infarctus jeleit mutató agyhoz tartozóval és elsők között közölték, hogy az infarctusos agyakban nagyobb hányadában mutathatók ki hypoplasiás Willis-köri kollaterálisok. Később egy hasonló vizsgálatban Battacharji és munkatársai arról számoltak be, hogy csak abban a csoportban volt szignifikáns összefüggés az agyi infarctusok és a hypoplasiás kollaterálisok között, ahol az a. carotis-, vagy vertebralis stenosis is kimutatható volt. A közelmúltban Hedera úgy találta, hogy azokban a szimptomás betegekben, akiknél 75%-os, vagy annál súlyosabb ICA stenosis/occlusio volt, kevesebb funkcióképes kollaterális volt megfigyelhető, mint a hasonló tünetmentes személyekben. Silvestrini és munkatársai ICA occlusio betegekben fordított arányosságot találtak a stroke súlyossága és a funkcionális kollaterálisok száma között. A NASCET csoport kutatói kimutatták, hogy azokban a betegekben akinek 70%-nál súlyosabb stenosisuk van, a működőképes Willis kör mind hosszú távon, mind a perioperatív időszakban alacsonyabb féltékei stroke és TIA rizikóval jár. A fentiek közül egyik vizsgálat sem tanulmányozta elkülönítve az anterior és a posterior útvonal hozzájárulását a fentiekhez. Vizsgálatunk

eredményei azt mutatják, hogy elsősorban az anterior útvonal elégtelensége kapcsolódik szorosan az ischaemiás stroke-hoz. Ez erősen alátámasztja azt a korábbi elképzelést, amely szerint AcoA a Willis kör legfontosabb kollaterálisa.

A temporalis ablakon keresztüli vizsgálat sikeressége meglepően különbözött a beteg és a kontroll csoportban. Ennek a magyarázata az lehet, hogy a betegcsoport átlagéletkora magasabb volt: 66 év vs. 62 év. Ismert, hogy a temporalis ablak ultrahang áteresztő képessége az életkor előrehaladtával csökken, különösen az idősebb nőkben. A 75 év feletti résztvevők száma szignifikánsan nagyobb volt a beteg, mint a kontroll csoportban ($p=0,02$), és a női résztvevők életkora is magasabb volt a betegcsoportban 69 év vs. 63 év ($p=0,001$). Ezen kívül a TCCD vizsgálat különösen különösen nehezen kivitelezhető az idős, súlyos állapotú, gyakran nem kooperáló stroke betegeken- ez időnként akadályozta is a kis intracranialis erek észlelését. Echo-kontrasztanyagok alkalmazása szignifikánsan javíthatja gyenge akusztikus ablakkal rendelkezőkben az intracranialis kollaterálisok felderítését.

Összegzésül, úgy találtuk, hogy az akut ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeknek szignifikánsan kevesebb intracranialis funkcionáló kollaterálisuk van a cerebrovascularis tüneteket nem mutató atheroscleroticus betegekkel összehasonlítva. Súlyos ICA szűkülettel rendelkező betegekben erős a kapcsolat a nem funkcióképes kollaterálisok és az ischaemiás stroke létrejötte között. Rizikófaktorokkal rendelkező csoportok prospektív vizsgálata tudná véglegesen tisztázni a kapcsolatot az ICA stenosisa, a Willis-kör anatómiai konfigurációja és az ischaemiás stroke rizikója között. A carotis oclusiv betegség prognózisát vizsgáló, folyamatban levő és későbbi vizsgálatok során a Willis kör kollaterális funkcióját is célszerű lesz vizsgálni, mivel ez a beteg prognózisát jelentősen befolyásolja.

Összefoglalás

Vizsgálatainkban az ischaemiás stroke néhány rizikófaktorának (hypertonia, diabetes mellitus, a Willis-kör kollaterálisainak elégtelen működése) az agyi erekre kifejtett morfológiai és funkcionális hatását tanulmányoztuk. Vizsgálatainkhoz kizárólag nem invazív módszert, a transcranialis Dopplert használtuk, amelyet részben cerebrovaszkuláris reaktivitást vizsgáló tesztekkel (légzésvisszatartásos teszt és hyperventillációs teszt) és carotis kompresszióval kombináltunk. Megállapításaink az alábbiak:

1. A nemzetközi irodalomban először igazoltuk, hogy légzésvisszatartásos teszt alkalmazásának eredményei alapján, hogy a hypertoniás serdülőkben az agyi erek az egészséges serdülőkhez képest csökkent vasoreaktivitással rendelkeznek.
2. Igazoltuk, hogy 10 évnél régebben fennálló 1-es típusú diabetes mellitusban az arteria carotisok intima-media vastagsága nagyobb, mint a nem diabeteses betegekben.
3. A nemzetközi irodalomban először vizsgáltuk 1-es típusú diabetes mellitusban az agyi erek légzésvisszatartásos és hyperventillációs reaktivitását. Megállapítottuk, hogy 1-es típusú cukorbetegségben mind a vazokonstriktív, mind a vazodilatációs reaktivitás károsodott.
4. Igazoltuk, hogy az ischaemiás stroke-os betegekben mind az anterior mind a posterior kollaterálisainak elégtelensége szignifikánsan gyakoribb mint az atheroscleroticus kontroll csoportban az ischaemia típusától függetlenül. A legkifejezettebb különbség a súlyos carotis elváltozásaival rendelkező csoportban itt a. anterior kollaterális funkciójának elégtelensége 7,3-szoros, míg az arteria communicans posterior az a. communicans elégtelensége 3-szoros gyakoriságú volt

Köszönetnyilvánítás

A munkám során számtalan embertől kaptam segítséget. Először is szeretném megköszönni témavezetőmnek és mesteremnek Prof. Dr. Fülesdi Bélának a barátságát, biztatását, türelmét, segítségét, iránymutatását nélküle ez a munka nem jött volna létre.

Szeretném megköszönni Dr. Molnár Csilla tanárnőnek és az Idegsebészeti Klinika aneszteziológusainak a támogatást, amit munkám során élveztem. Dr Arjan Hoksbergennek és Dr. Georgios Settakisnak köszönettel tartozom az ezen munka alapjait alkotó vizsgálatokban való részvételért és azért mert bevezettek az neurosonológiai vizsgálatokba.

A vizsgálatok a Neurológiai Klinikán történtek így szeretném megköszönni Csiba László professzor úrnak és a klinika dolgozóinak ezen belül is elsősorban Doppler labor munkatársainak a támogatást.

Végezetül szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a támogatást és a türelmet.



Nyilvántartási szám: DEENK/108/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Siró Péter
Neptun kód: JLTJDA
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10038785

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

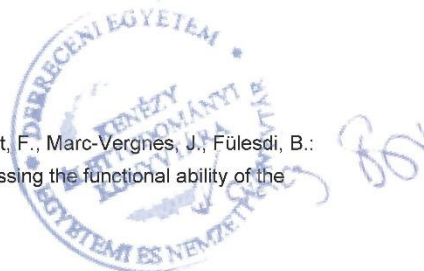
1. Fülesdi, B., **Siró, P.**, Molnár, C.: Neuromonitoring using transcranial Doppler under critical care conditions.
In: Manual of Neurosonology. Szerk.: Csiba L., Baracchini C, Cambridge University Press, Cambridge, Accepted by publisher. 1-8. 2015.
2. **Siró, P.**, Molnár, C., Katona, É., Antek, C., Kollár, J., Settakis, G., Fülesdi, B.: Carotid intima-media thickness and cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes mellitus.
J. Clin. Ultrasound. 37 (8), 451-456, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20617>
IF:0.91
3. Hoksbergen, A.W.J., Legemate, D.A., Csiba, L., Csáti, G., **Siró, P.**, Fülesdi, B.: Absent Collateral Function of the Circle of Willis as Risk Factor for Ischemic Stroke.
Cerebrovasc. Dis. 16 (3), 191-198, 2003.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000071115>
IF:2.03





További Közlemények

4. **Siró P.**: Parkinsonos krízis és kezelése az intenzív osztályon.
In: Neuroanestézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesdi Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 289-291, 2014.
5. **Siró P.**, Fülesdi B.: A központi idegrendszer funkcionális anatómiája. Alapvető neurológiai propedeutika az intenzív osztályon.
In: Neuroanestézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesdi Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 13-17, 2014.
6. Ezer E., Fülesdi B., Molnár C., Fekete G., Nagy P., **Siró P.**: Monitorozás a neuroanestéziában és a neurointenzív ellátásban.
In: Neuroanestézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesdi Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina, Budapest, 51-68, 2014.
7. Vaskó, A., **Siró, P.**, László, I., Szatmári, S., Molnár, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Assessment of cerebral tissue oxygen saturation in septic patients during acetazolamide provocation - A near infrared spectroscopy study.
Acta Physiol. Hung. 101 (1), 32-39, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.1.4>
IF:0.747 (2013)
8. Simon, É., Bánk, J., Gál, J., **Siró, P.**, Novák, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Administration of preemptive analgesia by diclofenac to prevent acute postcraniotomy headache.
Clin. Neurosci. 65 (9-10), 302-306, 2012.
IF:0.348
9. Szatmári S., Végh T., Antek C., Takács I., **Siró P.**, Fülesdi B.: A szepszishez társuló encephalopathia.
Orv. Hetil. 151 (33), 1340-1346, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28932>
10. Orosz, L., Hoksbergen, A.W., Molnár, C., **Siró, P.**, Cassot, F., Marc-Vergnes, J., Fülesdi, B.: Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis.
J. Neurol. Sci. 287 (1-2), 94-99, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.049>
IF:2.324





11. **Siró P.**, Fülesdi B.: Az agyi vérellátás szabályozásának jellegzetességei és jelentősége az aneszteziológus szemszögéből = Regulation and specificity of cerebral circulation and its importance from the anaesthesiologists point of view.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 37 (4), 202-205, 2007.
12. Settakis G., Páll D., Ficzer A., **Siró P.**, Katona É., Bereczki D., Csiba L., Fülesdi B.: A cerebrovasculáris reaktivitás vizsgálata légzés-visszatartásos teszttel hypertóniás és egészséges serdülőkben.
Orv. Hetil. 144 (15), 709-712, 2003.
13. Orosz L., Kanyári Z., **Siró P.**, Molnár C., Uray É., Fülesdi B.: A Willis-köri kollaterális kapacitás vizsgálatának klinikai jelentősége: Hogyan hasznosítható a mindennapi érsebészeti gyakorlatban egy matematikai alapú keringés-élettani modell? = Clinical importance of assessment of collateral capacity in the circle of Willis : how does the daily vascular surgical practice benefit from a physiological flow model based on mathematics?
Magyar Seb. 54 (2), 110-114, 2001.
14. Fülesdi B., Bereczki D., Mihálka L., Fekete I., **Siró P.**, Leányvári Z., Valikovics A., Csiba L.: Az arteria carotisok atheroscleroticus laesioinak vizsgálata diabetes mellitusban szenvedő cerebrovasculáris betegekben.
Orv. Hetil. 140, 697-700, 1999.
15. Fülesdi B., Bereczki D., Molnár C., **Siró P.**, Mihálka L., Neuwirth G., Csiba L.: A "Cukorbeteg Nyílt Napján" végzett carotis duplex szűrővizsgálatainak eredményei.
Diabetol. Hung. 6 (1), 25-30, 1998.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,359

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 2,94

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.05.12.

