

# EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

## **Kísérletes művi arterio-venosus shunt-ök morphologiai és véráramlástani vizsgálatai**

Dr. Hevér Tímea

Témavezető: Dr. Németh Norbert, Ph.D.



DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2011

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. BEVEZETÉS .....                                                                                          | 3  |
| 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....                                                                                | 6  |
| 2.1. A művi arterio-venosus shunt-ök érését befolyásoló tényezők .....                                      | 6  |
| 2.1.1. Praeoperatív rizikófaktorok .....                                                                    | 6  |
| 2.1.2. Intraoperatív technikai tényezők .....                                                               | 8  |
| 2.1.3. Postoperatív haemodynamikai rizikófaktorok .....                                                     | 8  |
| 2.2. A shunt geometria és áramlási jellemzők .....                                                          | 8  |
| 2.3. Haemodynamikai, haemorheológiai és microcirculációs tényezők .....                                     | 10 |
| 2.3.1. Haemodynamikai tényezők .....                                                                        | 10 |
| 2.3.2. Haemorheológiai paraméterek .....                                                                    | 11 |
| 2.3.2.1. Teljes vér viszkozitás .....                                                                       | 12 |
| 2.3.2.2. Plazma viszkozitás .....                                                                           | 12 |
| 2.3.2.3. Vörösvérsejt deformabilitás .....                                                                  | 13 |
| 2.3.2.4. Vörösvérsejt aggregatio .....                                                                      | 13 |
| 2.3.4. A microcirculatio .....                                                                              | 14 |
| 2.4. Állatkísérletes arterio-venosus shunt modellek .....                                                   | 15 |
| 3. CÉLKITŰZÉSEK .....                                                                                       | 19 |
| 4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK .....                                                                               | 20 |
| 4.1. Műtettechnikai előtanulmányok arterio-venosus shunt-ök készítéséhez .....                              | 20 |
| 4.1.1. Femoro-femoralis end-to-side anastomosis készítése .....                                             | 20 |
| 4.1.2. Sapheno-saphenosus side-to-side és end-to-side anastomosis készítése .....                           | 21 |
| 4.2. Arterio-venosus haemorheológiai alapkülönbségek vizsgálata .....                                       | 23 |
| 4.2.1. Kísérleti állatok, anaesthesia és mintavétel .....                                                   | 23 |
| 4.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok .....                                                                      | 24 |
| 4.2.2.1. Vérgáz-analízis .....                                                                              | 24 |
| 4.2.2.2. Haematológiai paraméterek .....                                                                    | 24 |
| 4.2.2.3. Haemorheológiai paraméterek vizsgálata .....                                                       | 25 |
| 4.2.2.3.1. Vörösvérsejt deformabilitás .....                                                                | 25 |
| 4.2.2.3.2. Vörösvérsejt aggregatio .....                                                                    | 27 |
| 4.2.3. Statisztikai analízis .....                                                                          | 27 |
| 4.3. Sapheno-saphenosus AV shunt-ök komplex morfológiai, haemodynamikai és haemorheológiai vizsgálata ..... | 28 |
| 4.3.1. Kísérleti állatok, anaesthesia .....                                                                 | 28 |
| 4.3.2. Műteti technika és mintavétel .....                                                                  | 28 |
| 4.3.3. Microcirculációs vizsgálat .....                                                                     | 31 |
| 4.3.4. Macroscopos morfológiai elemzés .....                                                                | 32 |
| 4.3.5. Haemodynamikai vizsgálatok .....                                                                     | 33 |
| 4.3.6. Arterio-venosus vérminták laboratóriumi vizsgálata .....                                             | 34 |
| 4.3.6.1. Vérgáz-analízis .....                                                                              | 34 |
| 4.3.6.2. Haematológiai paraméterek meghatározása .....                                                      | 34 |
| 4.3.6.3. Haemorheológiai paraméterek meghatározása .....                                                    | 34 |
| 4.3.7. Szöveti vizsgálatok .....                                                                            | 34 |
| 4.3.8. Statisztikai analízis .....                                                                          | 35 |
| 5. EREDMÉNYEK .....                                                                                         | 36 |
| 5.1. Arterio-venosus haemorheológiai különbségek vizsgálata .....                                           | 36 |
| 5.1.1. Vérgáz-analízis .....                                                                                | 36 |
| 5.1.2. Haematológiai paraméterek .....                                                                      | 36 |
| 5.1.3. Haemorheológiai paraméterek .....                                                                    | 37 |

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.3.1. Vörösvérsejt deformabilitás .....                                                                   | 37 |
| 5.1.3.2. Vörösvérsejt aggregatio .....                                                                       | 39 |
| 5.2. Sapheno-saphenosus AV shunt-ök komplex morphologiai, haemodynamikai és haemorheologiai vizsgálata ..... | 40 |
| 5.2.1. Microcirculációs vizsgálat .....                                                                      | 40 |
| 5.2.2. Macroscopos morphologiai elemzés .....                                                                | 42 |
| 5.2.3. Haemodynamikai vizsgálatok .....                                                                      | 43 |
| 5.2.4. Arterio-venosus vérminták laboratóriumi vizsgálata .....                                              | 44 |
| 5.2.4.1. Vérgáz-analízis .....                                                                               | 44 |
| 5.2.4.2. Haematologiai paraméterek .....                                                                     | 45 |
| 5.2.4.3. Haemorheologiai paraméterek .....                                                                   | 46 |
| 5.2.5. Szövettani vizsgálatok .....                                                                          | 48 |
| 6. MEGBESZÉLÉS .....                                                                                         | 53 |
| 6.1. A sapheno-saphenosus AV modell kialakítása .....                                                        | 53 |
| 6.2. Arterio-venosus haemorheologiai különbségek vizsgálata .....                                            | 55 |
| 6.3. Sapheno-saphenosus AV shunt-ök komplex morphologiai, haemodynamikai és haemorheologiai vizsgálata ..... | 59 |
| 7. Fontosabb eredmények és következtetések összefoglalása .....                                              | 64 |
| 8. Összefoglalás/Summary .....                                                                               | 66 |
| 9. Irodalomjegyzék .....                                                                                     | 68 |
| 9.1. Hivatkozott közlemények .....                                                                           | 68 |
| 9.2. Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények .....                                             | 77 |
| 9.3. Egyéb in extenso közlemények .....                                                                      | 77 |
| Tárgyszavak .....                                                                                            | 78 |
| Köszönetnyilvánítás .....                                                                                    | 79 |
| Függelék .....                                                                                               | 81 |

*„Gutta cavat lapidem, non vi,  
sed saepe cadendo.”*

(A vízcsepp kivájja a követ, nem erejével,  
hanem gyakori esésével. *Latin mondás*)

## 1. BEVEZETÉS

Arterio-venosus (AV) anastomosisok kialakulhatnak fejlődési rendellenesség, tumoros malformatio vagy traumatisatio következtében. A művileg kialakított AV shunt-ökre, fistulákra szükség lehet haemodialysis kezeléseknél (Cimino-Brescia shunt), amely során több kritériumnak kell megfelelniük: könnyű kezelhetőség, többször ismételhető vérnyerési hely, megfelelő áramlás biztosítása, hosszú távú nyitva maradás, alacsony szövődményráta.<sup>1,39,42,46,62,84,125,138</sup> A haemodialysis kezelés történhet ideiglenes vérnyerési helyként biztosított katéteren keresztül (vena jugularis externa, vena subclavia, vena femoralis) is,<sup>5,72</sup> tartós vérnyerési helyként a művi AV fistulának van nagy jelentősége.<sup>26,38,50</sup>

Napjainkban a tartós dialysishez Cimino, Brescia és Appel nevéhez kötődő arterio-venosus shunt-öket használják. Az alapgondolatot az adta, hogy az 1950-es években New York City Bellevue Hospitalban dolgozó Cimino felismerte, hogy a koreai háborús veteránok trauma után keletkezett fistulái nem okoznak problémát.<sup>26,38,70,72</sup> Ezek a shunt-ök azóta is a leghatékonyabb és legtartósabb dialysis vérnyerési helyek. Az ér-anastomosisok elkészítésére leggyakrabban használt az end-to-side (vég-az-oldalhoz) technika, további lehetőség a side-to-side (oldal-az-oldalhoz) és az end-to-end (vég-a-véghez) típus. A leggyakoribb lokalizáció az arteria radialis és a vena cephalica között létrehozott anastomosis a dorsum manus, foveola radialis, a regio carpalis anterior vagy a regio antebrachialis anterior területén, további lokalizáció lehet a regio cubitalis anterior, regio brachialis anterior, ritkán a regio femoralis anterior.<sup>3,8,36,37,46,72,152</sup> Az esetleges arterio-venosus érátmérő discrepantia kiküszöbölésére speciális módszerek is ismertek (Miller-cuff, Taylor-patch, Linton-patch).<sup>1,50</sup> Használatosak továbbá különböző graft-technikák is.<sup>19,46,138</sup>

Művi AV shunt-ökre szükség lehet a portális hypertensio egyes műtéttechnikai megoldásaihoz (Matzander-shunt), a Fallott-tetralogia palliatív műtéti megoldására (Blalock-Taussig shunt, Potts-shunt, Waterson-Cooley-shunt), perifériás arteriás occlusio esetén a distalis nutritív keringés javítására (Heinrich-shunt), vénás thrombectomiák, krónikus mélyvénás occlusiók rekonstrukciójakor a re-occlusio megakadályozása (Vollmar-, Krug shunt), ritkán kemoterápiás kezelésekhez és nagy erek angiogenesisének elősegítésére.<sup>1</sup> Mindemellett AV anastomosisok kialakítása fontos szerepet játszhat a rekonstrukciós sebészeti beavatkozásoknál, a “tissue engineering” egyes módszereinél.<sup>18,65,86,99,120</sup>

Maga a művi AV fistula egy alacsony áramlási ellenállású kapcsolatot biztosít a magasnyomású arteriás és az alacsony-nyomású vénás rendszer között.<sup>116</sup> A shunt-ön keresztüli véráramlást a bal kamra és az anastomosis közötti arteriás érszakasz, az anastomosis, és az attól a jobb kamráig tartó vénás érrendszer-szakasz összesített áramlási ellenállása határozza meg.<sup>56,116,132</sup> A shunt vénás szarán a hypertensio jelenléte fokozott nyíróerőt jelent az érfalra, ami az endothelre kifejtett hatása révén az érfal strukturális átalakulását indítja el a shunt érési, maturációs folyamatának részeként is, de a fokozott nyíróerő, megváltozott véráramlási profil (semi-turbulens, turbulens áramlás) stenosisához, occlusióhoz, érfali elváltozások kialakulásához is vezethetnek az anastomosis területén.

A művi AV shunt-ök morphologiai és functionális állapotát és érését számos tényező befolyásolja. Az életkor, az érrendszert is érintő idült betegségek és kórállapotok *praeoperativ*-, az anastomosis készítésének módszere (anastomosis szöge, beszájadzás mérete és geometriája) és helye *intraoperativ*-, az alacsony vénás véráramlási sebesség és a beszűkült érátmérő *postoperativ haemodynamikai* befolyásoló tényezők.<sup>39,46,59,84,85,125,138,148</sup>

A shunt-ök kialakításának biztonságos technikája és optimális geometriája, sebészi biztonságának fokozása, a shunt-ök érési folyamatát befolyásoló tényezők kísérletes modellek segítségével ismerhetők meg. E modellek tervezésénél, eredményeinek értékelésénél fontos a

kis- és nagy laboratóriumi állatok megfelelő kiválasztása a műtéttechnikai megfontolások, a postoperatív követéses vizsgálati lehetőségek és az adott állatfajra jellemző anatómiai, élettani különbségek figyelembe vételével. A kísérletes modellekben laboratóriumi kisállatokon is mikrosebészeti technikák alkalmazásával különböző anatómiai lokalizációban a klinikai alkalmazáshoz hasonlóan end-to-end, end-to-side és side-to-side ér-anastomosis típusokat lehet készíteni. A lokalizáció megválasztásánál fontos szempont, hogy a kialakított AV shunt a keringést mennyire terheli meg. A mikrosebészeti módszerekkel elkészített AV shunt kísérletes modellek nagy része jelentős nagyságú fistula kialakítását jelentik, amely akár venás hypertensio, cardiomegalia kialakulásához is vezethet.<sup>117</sup> A haemodynamikai és physiologiai értelemben is csak kismértékű terhelést jelentő, de az AV shunt maturatio –így a klinikai alkalmazás során felmerülő kérdések– tanulmányozására alkalmas, technikailag jól kivitelezhető shunt-modell kialakítása ezért lehet fontos.

A véráramlás fontos meghatározói a haemorheológiai paraméterek (vér- és plazma viszkozitás, haematocrit, fibrinogen koncentráció, vörösvérsejt aggregatio, vörösvérsejt deformabilitás),<sup>14,16,34</sup> amelyek a keringés különböző szintjein és főként a microcirculatio területén igen összetett módon határozzák meg nemcsak az áramlási sebességet, hanem az endothelre kifejtett nyíróerőt, és a szöveti oxigén ellátást.<sup>17,82,120,150</sup>

A művi AV shunt-ök vonatkozásában kevés haemorheológiai adat ismert, és több kérdés tisztázatlan. Mennyire befolyásolja a shunt jelenléte a micro-rheológiai paramétereket (vörösvérsejt aggregatio, vörösvérsejt deformabilitás) lokális és szisztémás vonatkozásban? Kimutatható-e a haemorheológiai paraméterekben, s főként a micro-rheológiai faktorokban arterio-venosus különbség, és ez milyen mértékben változik a shunt kialakításával és az érési folyamat során? A szöveti microcirculációra mindez milyen hatással lehet?

A kísérleteink során ezekre kerestük a választ a mikrosebészeti módszerekkel kialakított AV shunt modell vonatkozásában.

## **2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

### **2.1. A művi arterio-venosus shunt-ök érését befolyásoló tényezők**

A klinikai gyakorlatban a legtöbb AV shunt haemodialysis használata előtt 4-6 hét „érési időt” hagynak a fistulát alkotó erek falában végbemenő, mind az intima, mind a media rétegét érintő strukturális átalakulási folyamatok egyensúlyi állapotának kialakulásáig,<sup>47,148</sup> hogy a shunt hosszútávon működjön kevés szövődménnyel.<sup>4,39,58</sup>

A haemodialysált betegek hospitalizációs eseteinek 19%-át az AV vérnyerési hely komplikációi (I. táblázat) teszik ki, amelyek rontják a haemodialysis kezelés minőségét, elégtelen dialysist és a betegek rosszabb általános állapotát okozva.<sup>39, 59, 84, 85, 125</sup>

A nagy kockázatú betegeknél a shunt maturatio zavarainak korai időszakban történő felismerésével és a postoperatív 4-6. héten sebészi vagy endovascularis módszerekkel (percutan transluminális angioplastica - ballonos tágítás, stent behelyezés, endovascularis thrombus aspiratio, rotablator) történő kezelésével feltételezhetően javítható az érés sikeressége.<sup>42,88,148</sup>

#### **2.1.1. Praeoperatív rizikófaktorok**

Klinikai vonatkozásban a 65 év feletti életkor, női nem, fekete rassz, kísérő betegségek (perifériás érbetegség, coronaria betegség, thrombosis hajlam, vasculitis, dyslipidaemia, túlsúly, congestiv szívelégtelenség, diabetes, hypertensio) és aktív dohányzás hozzájárul az érés elmaradásához.<sup>46</sup>

Egyes gyógyszerek is befolyásolhatják a shunt működésének idejét (kedvező hatásúak lehetnek többek között az antithrombocytá szerek,<sup>63,134</sup> az anticoagulans LMWH, Syncumar, Warfarin,<sup>79</sup> a kalciumcsatorna blokkolók, az angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok,<sup>53</sup> a halolaj<sup>129</sup> és az erythropoetin.<sup>43,87</sup>

**I. táblázat:** Tartós arterio-venosus vérnyerési helyek esetében előforduló komplikációk

| Szövődmény                                                                                                                                                                | Kialakulás oka                                                                                                                                                                                                                                              | Tünet                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- neointima hyperplasia (fistula)</li> <li>- pseudointima hyperplasia (graft)</li> <li>- stenosis</li> <li>- thrombosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- korai használat</li> <li>- technikai hiba: <ul style="list-style-type: none"> <li>- rosszul behelyezett öltés</li> <li>- véna szűk kiáramlása</li> </ul> </li> </ul>                                               |                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- primaer infectio</li> <li>- secunder infectio</li> </ul>                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- asepticus technika mellőzése</li> <li>- Staphylococcus aureus</li> <li>- Enterococcus</li> <li>- Escherichia coli</li> </ul>                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- lokális / szisztémás</li> </ul>                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- artériás „steal” szindróma</li> </ul>                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- fokozott shunt véráramlás</li> <li>- vascularis adaptatio hiánya</li> <li>- hiányzó collateralis áramlás</li> </ul>                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ischaemiás fájdalom</li> <li>- neuropathia</li> <li>- fekély</li> <li>- gangraena</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- valódi aneurysma (fistula)</li> <li>- pseudoaneurysma (graft)</li> <li>- cardiomegalia</li> <li>- szívelégtelenség</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- graft anyagának károsodása</li> <li>- fokozott praeload</li> <li>- emelkedett perctérfogat</li> <li>- fokozott szívizommunka</li> <li>- kamrai dysfunctio + áramlás a fistulán át &gt; 20% perctérfogat</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- shunt feletti duzzanat</li> </ul>                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTFE graft elégtelenség</li> </ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- asepticus technika mellőzése</li> <li>- vénás stenosis (90%)</li> </ul>                                                                                                                                            |                                                                                                                                       |

A shunt megfelelő éréséhez optimális mértékű véráramlás és nyomásprofil szükséges. A praeoperativ haemodynamikai kockázati tényezőket elemző közlemények egy részének tanúsága szerint a kis átmérőjű (<2 mm) arteria radialis nem befolyásolja szignifikánsan a radiocephalicus AV fistula érését.<sup>147</sup> Mások szerint, ha a praeoperativ minimális vena cephalica átmérő kisebb 2 mm-nél, akkor magasabb az érés elmaradásának kockázata,<sup>97,142,153</sup> míg más kutatók szerint nincs szignifikáns összefüggés.<sup>147</sup>

A megfelelő érösszeköttetés kialakításához elengedhetetlen az erek állapotának pontos értékelése a műtétet megelőzően, majd a shunt elkészítését követően. Fontos az érátmérők vizsgálatához hasonlóan a kéz és alkar erek anatómiai variációinak előzetes vizsgálata, amivel egyes szövődmények („steal” szindróma) elkerülhetők.



### 2.1.2. Intraoperatív technikai tényezők

Az anastomosis *készítésének technikája* fontos tényező a fistula működésének, élettartamának meghosszabbításában, ezért fontos a vérzésmentes munkát biztosító érleszorítók alkalmazása a műtét során. Az *érösszeköttetés helye* szempontjából a proximalisan elkészített AV fistula javítja a véráramlást és a működés időtartamát.<sup>8,58,59,115</sup>

### 2.1.3. Postoperatív haemodynamikai rizikófaktorok

Klinikai adatok alapján az AV shunt *venás szarán mérhető alacsony véráramlás* az érés elmaradásának jelentős rizikófaktor. A postoperatív 1. napon mért  $<0,3$  m/s venás véráramlási sebesség 90% körüli kockázatot jelent. Legnagyobb a kockázat pedig az, ha együtt van jelen az alacsony áramlási sebesség és a kis érátmérő.<sup>58</sup>

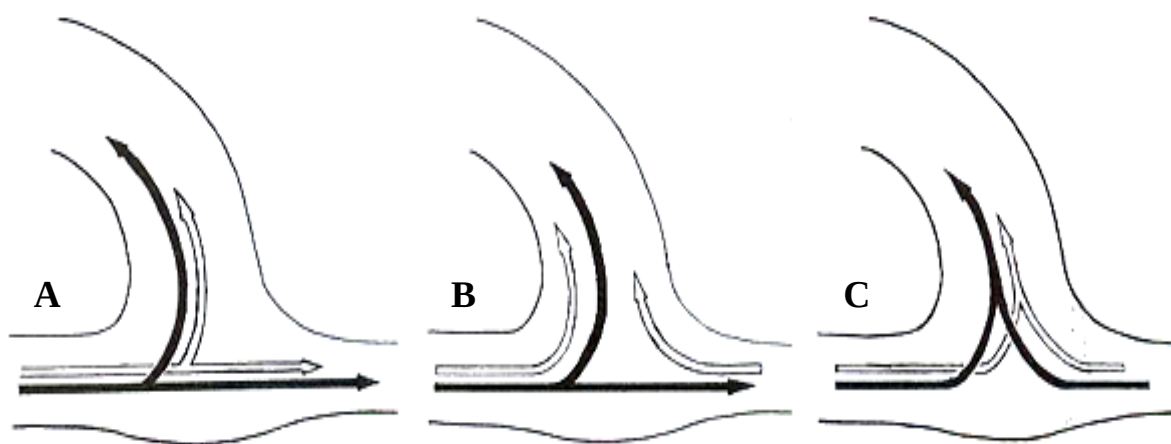
## 2.2. A shunt geometria és áramlási jellemzők

A postoperatív haemodynamikai rizikófaktorok közé tartozik az alacsony véráramlási sebesség, amelyet az elkészített shunt geometriája is nagymértékben befolyásol. A side-to-side AV fistula szignifikáns áramlási zavarokat okoz, nagy sebesség ingadozásai aneurysma kialakulásához vezethetnek. Kedvezőbb forma az end-to-end, de az ajánlott típus az end-to-side AV anastomosis. Ebben az esetben az optimális geometria elkészítése kritikus fontosságú az áramlási zavarok kialakulásának megelőzése szempontjából.<sup>54,78,81,113</sup>

Chua és munkatársai<sup>32</sup> különböző beszájadzási szögű és irányú end-to-side AV anastomosisok modellezésével kimutatták, hogy az érfal belső fala mentén mérhető áramlási sebesség csökkenést mutat a keringés iránya szempontjából 45°-ban előre felé (distalisan) hajló graft esetén a 45°-ban visszafelé (proximalisan) hajló típussal szemben; a turbulencia intenzitása nagyobb a 30° és 50°-os anastomosisoknál összehasonlítva a 70°-os beszájadzási szöggel; és örvénylés mutatható ki a 45°-ban hátrafelé hajló és a 90°-os beszájadzási szögű

anastomosisoknál. Összességében a 45°-ban visszafelé hajló end-to-side anastomosis áramlási értékei bizonyultak a legkedvezőbbnek.<sup>32</sup>

Az end-to-side anastomosis haemodynamicáját az ellátó arteria átmérője, beáramlási ellenállása, az anastomizált vena kiáramlási ellenállása, a készített anastomosis átmérője, az anastomosis szöge, a distalis arteria-szár collateralisálódása és a vérnyomás befolyásolja.<sup>32, 54,78,81,130</sup> Az említett paramétereknek megfelelően három különböző haemodynamikai áramlási minta lehetséges: a vena táplálása kizárólag a proximális arteriás szárból történik (1. ábra, A); a vena a vért systole idején a proximális arteriás szárból kapja, diastole idején a distalis arteriás szárból (1. ábra, B); illetve a vena az arteria proximális és distalis szárából egyaránt, folyamatosan kap vért (1. ábra, C).



**1. ábra**

Az end-to-side arterio-venosus anastomosis haemodynamicájának összefoglaló ábrája<sup>130</sup>  
(fekete nyíl: systolés áramlás, fehér nyíl: diastolés áramlás)

Mindezen áramlási tényezők formálásában számos tényező játszik szerepet, amely a vér áramlási profilját, viszkozitását és az érfalra kifejtett nyíróerő-profil mintázatát alakítja.

## **2.3. Haemodynamikai, haemorheológiai és microcirculációs tényezők**

### **2.3.1. Haemodynamikai tényezők**

Lokális haemodynamikai faktorok jelentősen befolyásolják az intima hyperplasia kialakulását,<sup>67,73,124</sup> a thrombus képződést, és így az anastomosis hosszútávú nyitva maradását. Így fontos az áramlási kinetika, különösen az anastomosis helyén. Az áramló vér az endotheliumon az ér hosszanti tengelyével párhuzamosan erőt fejt ki (nyírófeszültség), amely arányos a viszkozitás és a folyadék réteg relatív áramlási sebességének szorzatával.<sup>14</sup> Egyes tanulmányokban olvasható, hogy az érfalnál fokozódó nyírófeszültség intima hyperplasiát okoz,<sup>78,80</sup> mások viszont azt találták, hogy csökken az intima proliferációja.<sup>67</sup>

A haemodynamikai zavarok összefüggésben lehetnek az AV shunt nyitva maradásával, így élettartamával is. Az anastomosis helyén tapasztalható semi-turbulens, vagy szélsőséges esetben a turbulens véráramlás zavarhatja a shunt fiziológiás áramlási feltételeit.<sup>32,54,81</sup>

A vér a keringési rendszerben a folyadékáramlás energiakülönbségeinek eredményeként áramlik. A folyadék összesített energiája kinetikai és helyzeti energiából áll. Ez utóbbi tartalmazza az intravascularis nyomást és a gravitációs energiát. Az intravascularis nyomást elsődlegesen a szív pumpafunkciója határozza meg, de a hidrosztatikus és a statikus nyomás is befolyásolja.

A Bernoulli-törvény szerint a vér összesített energiája a keringés két pontján mérve azonos lenne, ha a véráramlás állandó és a rendszer súrlódásmentes. Azonban a keringésben az érfalban jelentős súrlódás, nyíróerő mutatkozik.

A véráramlásnak így bizonyos mértékű energiavesztése van. Ez egyrészt a vérviszkozitás (a vér szomszédos rétegei közötti súrlódás) eredményeként létrejövő viszkózus veszteségből, másrészt a vér áramlási sebességében és irányában bekövetkező változásokból tevődik össze.<sup>9</sup>

Az egyenes érszakaszok áramlási viszonyainak jellemzésére jó közelítéssel alkalmazható a *Poiseuille-törvény*:

$$Q = \Delta p \frac{r^4 \pi}{8 l \eta}$$

Az összefüggés kimondja, hogy valamely érszakasz áramlása (Q) egyenesen arányos az érben lévő folyadék nyomásgradiensével ( $\Delta p$ ), a belső átmérő (r) negyedik hatványával, ugyanakkor fordítottan arányos az adott érszakasz hosszával (l) és a folyadék viszkozitásával ( $\eta$ ). Az összefüggésből látszik, hogy a vér áramlását a haemodynamikai tényezők mellett kismértékben a vér haemorheológiai tulajdonságai is meghatározzák.<sup>14,143</sup>

A Poiseuille-törvény által leírt áramlási összefüggések azonban a vérkeringés teljes egészére nem alkalmazhatóak, tekintettel a 300  $\mu\text{m}$ -nél kisebb belső átmérőjű erekben és a microcirculatio területén végbemenő áramlási jelenségekre és haemorheológiai jellegzetességekre.

### 2.3.2. Haemorheológiai paraméterek

A haemorheológia a vér sejtes és plazmatikus komponensei makro- és mikroszkópikus dimenziójú áramlástanának, valamint a vérrel kontaktusban lévő érfal rheológiájának összefoglaló megjelölése (Alfred L. Copley, 1951).<sup>35</sup>

A fő haemorheológiai paraméterek:<sup>14,143</sup>

- teljes vér viszkozitás
- plazma viszkozitás
- haematocrit
- fibrinogén koncentráció
- vörösvérsejt deformabilitás
- vörösvérsejt aggregatio

### 2.3.2.1. Teljes vér viszkozitás

A vér viszkozitását számos tényező határozza meg: a haematocrit, a plazma viszkozitása, a vörösvérsejtek aggregációs képessége és deformabilitása, a hőmérséklet, továbbá a sebesség-gradiens. Miután az alakos elemek között a vörösvérsejtek száma nagyságrendekkel meghaladja a többiét, ezért a vörösvérsejtek száma, deformabilitása és aggregációja a teljes vér viszkozitás egyik fő meghatározójának tekinthető.<sup>14,15,136,143</sup> A kisebb mennyiségű fehérvérsejteknek és thrombocytáknak fiziológias körülmények között a nagy erekben nincs jelentős hatása. Kóros körülmények között a fehérvérsejtek válnak fontos rheológiai tényezővé, ha capillarisokban méretüknél és rigiditásuknál fogva képeznek áramlási nehezítettséget.<sup>83,90,91</sup>

A haematocrit és a vér viszkozitása közötti összefüggés az alábbi egyenlettel írható le:

$$\log(\text{viszkozitás}) = k_1 + k_2(\text{haematocrit})$$

ahol a  $k_1$  és  $k_2$  faktorok sebesség-grádiens függőek.<sup>34,143</sup>

A vér viszkozitása nem-newtoni folyadék, azaz a viszkozitás nem független a sebesség-gradienstől. Alacsony sebesség-gradiensnél a viszkozitás értékek emelkednek, amely jelenség mértéke haematocrit-függő.<sup>34,98,158</sup>

### 2.3.2.2. Plazma viszkozitás

A plazma –mint a vér alakos elemeinek szuszpendáló közege– newtoni folyadék, viszkozitása független a sebesség-gradienstől. A plazma viszkozitását főként a benne található nagy, elágazó térszerkezetű fehérjemolekulák koncentrációja, mint a fibrinogén koncentráció befolyásolja a legnagyobb mértékben.

Emellett globulinoknak és lipidfrakcióknak, s elsősorban a triglicerideknek is jelentősége van.<sup>143</sup>

### 2.3.2.3. Vörösvérsejt deformabilitás

A vér viszkozitását jelentősen befolyásolja az alakos elemek, főként a vörösvérsejtek deformálhatósága, a nyíróerő hatására létrejövő passzív elnyújthatóságuk mértéke. Magasabb sebesség-gradiensnél a vörösvérsejtek az áramlás irányába rendeződnek, megnyúlnak, s ezáltal az áramló vér viszkozitása csökken, fluiditása nő. Ennek a nagy erekben, főleg az arteriás rendszerben van nagy jelentősége. A capillarisok szintjén a deformabilitás más szempontból válik fontossá: a szűk –helyenként 5  $\mu\text{m}$ -nél is kisebb átmérőjű– capillarisokon való átjutás, és ezáltal a szöveti oxigenizáció biztosítása érdekében.<sup>14,143</sup>

A vörösvérsejtek deformabilitása a sejtmembrán saját viszkozitásától, a belső viszkozitástól, a sejtek felület/térfogat arányától, valamint a sejtek morfológiai sajátosságaitól függ.<sup>14,40,102,136,143,</sup>

### 2.3.2.4. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatio a sejtek reverzibilis, kezdetben pénztekercshez hasonló („rouleaux”), majd nagyobb conglomeratumok formájában való összekapcsolódását jelenti physiologiás körülmények között alacsony sebesség-gradiensnél vagy stasis alatt.<sup>14,66,96,111,112</sup> Az aggregatumok jelenléte növeli a vér viszkozitását, ezért tapasztalható az alacsony sebesség-gradiensű áramlás mellett a viszkozitás értékek emelkedése.<sup>34</sup>

A plasmaticus faktorok közül a fibrinogén és globulin mennyiség, míg cellularis faktorok közül a vörösvérsejtek alakja, deformálhatósága és a glycocalyx állapota befolyásolja az erythrocyta aggregatio folyamatát.<sup>14,96,111,143</sup>

A vörösvérsejt aggregatio fontos tényezőként szerepel az endothelre ható nyíróerő-profil kialakításában, főként a postcapillaris venulákban. Ha az aggregatio fokozódik, növekszik a disaggregatiós energia a microcirculatio területén, csökken a súrlódási ellenállás az érfalnál, csökkenhet a szöveti haematocrit.<sup>17,21</sup>

#### 2.3.4. A microcirculatio

A vér rheológiai tulajdonságai alapján az érpálya 3 részre osztható: egyrészt a 300  $\mu\text{m}$  átmérőnél nagyobb ereket magában foglaló tömeges folyás szakaszára, a 300 és 8  $\mu\text{m}$  érátmérő tartományban található átmeneti zónára, valamint a 8  $\mu\text{m}$  érátmérőnél kisebb egyenkénti folyás szakaszára.<sup>143</sup> Az előzőekben röviden ismertetett haemorheológiai paraméterek tükrében az átmeneti és az egyenkénti folyás szakaszai nagy jelentőségűek a szöveti oxigén ellátás tekintetében. A kóros, akár csak lokálisan megváltozott vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregatio épnek tűnő makrokeringés mellett is okozhat zavarokat a mikrokeringés területén.

A néhány száz  $\mu\text{m}$  alatti érátmérő tartományban a vörösvérsejtek az érpályán belül úgynevezett axialis migrációt mutatnak, az érfal közeli plazmaréteg oszlopszerű áramlása következtében itt parabolikus sebességprofil jellemző.<sup>14</sup> Az ér tengelye mentén haladó, magasabb haematocritú vér gyorsabban áramlik, mint az érfal közeli sejtsegregény, alacsonyabb haematocritú széli zóna (Poiseuille-zóna), melynek szélessége a véráramlás sebességétől valamint a vörösvérsejt aggregatio mértékétől is függ (Fåhræus-effektus).<sup>14,34,94,122,143</sup>

A haematocrittól függő vérvizkozitás ezen a szakaszon (~10-300  $\mu\text{m}$  tartományban) közel egyenes arányban csökken az átmérővel (Fåhræus-Lindqvist effektus).<sup>45,122,143</sup> Az átmeneti zóna distalisabb részében, a 30-8  $\mu\text{m}$  átmérőjű erek esetében már a vérsejtek közötti, valamint az érfal és a vérsejtek közötti interakciók is jelentősek.<sup>143</sup> Az erek oszlása során a széli zóna szélességétől, a bifurcatiók szögétől, a lokális áramlási viszonyoktól és az érgeometriától függően az egyes mellékágak haematocritja különböző lehet, változatos, dinamikusán változó mikrokeringési mintázatot kialakítva.<sup>82,83,90,92,93</sup>

Az egyenkénti folyás szakaszán az áramlást a sejtek mechanikai tulajdonságai, deformabilitása, valamint az érfallal való súrlódási ellenállása befolyásolja.<sup>143</sup>

A mikrokeringés területén meghatározó jelentőségű az a neuromuscularis egység, ami az erek falában lévő simaizom sejtek, praecapillaris sphincterek, pericyták szintjén működik. Fontos tényező az endothel-mediálta lokális szabályozás mellett a praecapillaris arteriolák simaizom rétegének transmuralis nyomás által meghatározott myogen tónusa is. A hőmérséklet- és nyomásváltozások a nociceptor rendszeren keresztül, a reflexek afferens oldalán a myelinhüvely nélküli C rostokból lokálisan felszabaduló vasodilatator peptidek (P-anyag, CGRP) játszanak szerepet. Az efferens hatások (vasoconstrictio-vasodilatatio) túlnyomó részben az autonóm idegrendszeren keresztül valósulhatnak meg, lokalizációtól függően  $\alpha 1$ -receptor és kolinerg mechanizmus által mediálva.<sup>25,83,109,120,122</sup>

A microcirculatio területén kiemelt jelentőségű micro-rheologiai paraméterek, mint a vörösvérsejt deformabilitás és a vörösvérsejt aggregatio számos kórképben és pathophysiologiai folyamatban mutatnak jelző értékű változást,<sup>14,16,41,120</sup> s érzékenyek a keringő vérben létrejövő osmoticus és sav-bázis egyensúlybeli változásokra.<sup>74,126,149</sup> Mindemellett egyre inkább ismertté válnak a laboratóriumi állatfajok tekintetében is jelentős faji- és nemi különbségek,<sup>106-108,151</sup> amelyek figyelembe vétele a kísérletes modellek megválasztásakor és a kapott eredmények értékelése szempontjából is fontosak.

Kevésbé ismertek azonban e micro-rheologiai faktorok arterio-venosus viszonyai, lehetséges különbségei, s így az AV shunt-ök kialakításával létrejövő lehetséges változások.

#### **2.4. Állatkísérletes arterio-venosus shunt modellek**

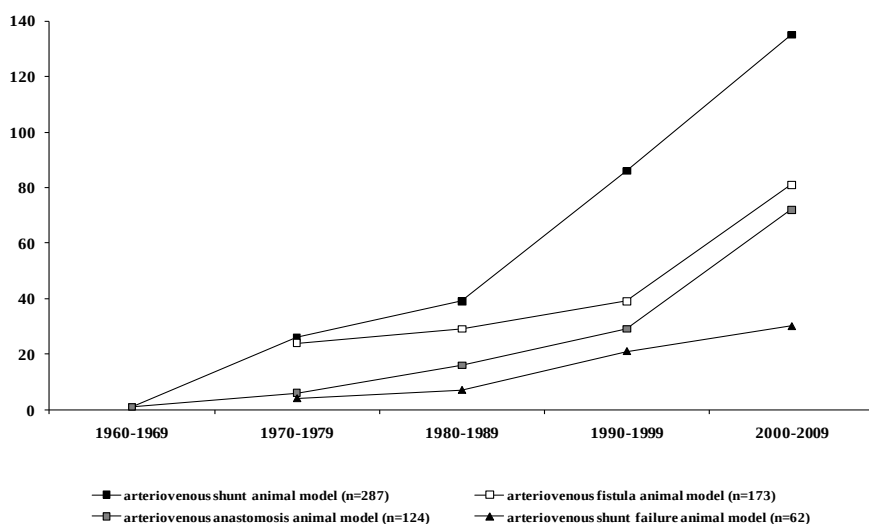
Kísérleteinkhez a megfelelő állatkísérletes modell és anastomosis lokalizáció kiválasztásához tanulmányoztuk az irodalomban közölt experimentális AV shunt modelleket.

A PubMed bibliográfiai adatbázisában (2010. január 31-ig) az „arterio-venous shunt animal model” kifejezésre 287, az „arterio-venous fistula animal model” kifejezésre 173 utalást kaptunk. A keresett kifejezésekre kapott közlemények számát és ezek évtizedes



megoszlását a 2. ábra mutatja be, amelyből kitűnik, hogy az elmúlt húsz esztendőben ugrásszerűen megnőtt az állatkísérletes shunt modellekkel foglalkozó tudományos közlemények száma, a klinikai alkalmazhatóság szempontjából nagy fontosságú shunt maturatio és a szövődmény lehetőségek tükrében is.

A fenti közlemények közül a legtöbb, mikrosebészeti módszereket alkalmazó modell leírást a Journal of Reconstructive Microsurgery, az American Journal of Physiology, a Journal of Neurosurgery és a Microsurgery tudományos folyóiratok közölték.



## 2. ábra

Az áttekintett irodalom alapján a PubMed adatbázisa segítségével talált AV shunt kísérletes modellekkel foglalkozó közlemények megoszlása az elmúlt 50 évben (2010. január 31-i adatok alapján)

A művi AV anastomosisok tanulmányozására számos *állatkísérletes modell* ismeretes, közülük néhány példaként említhetők különféle lokalizációban kivitelezett egér,<sup>29</sup> patkány,<sup>2,31,48,49,61,69,75-77,86,100,117,118,123,127,137,140,146,155,156,157</sup> nyúl,<sup>20,30,101,119</sup> kutya,<sup>124</sup> bárány<sup>18,68</sup> és sertés modellek.<sup>7,73,80,154</sup>

Az egyik leggyakoribb *anatómiai lokalizáció* az alsó végtag területe volt (III. táblázat). Az itt létrehozott femoro-femoralis anastomosis könnyen hozzáférhető és viszonylag nagy átmérőjű ereket jelent.<sup>20,30,75,86,100,101,117,118,119,127,140,146,154,156,157</sup>

Ozek és munkatársai szívelégtelenséget tapasztaltak, amikor patkányokon femoro-femoralis lokalizációban készítettek shunt-öt, amely az állatok 40%-ának elhullását okozta.<sup>117</sup> A szívelégtelenséget kiváltó eredmények miatt a femoro-femoralis AV shunt így nem ideális modell a haemodialysis tanulmányozására. Elvértve található közlemény sapheno-saphenosus anastomosisról (patkány és bárány modell),<sup>18,118</sup> holott ez a terület könnyen megközelíthető, az itt készített anastomosisek feltételezhetően nem befolyásolják jelentős mértékben a szisztémás keringést, bár mikrosebészeti jártasság nélkül ezen erek méretei rágcslók esetében technikai nehézségeket jelenthetnek a shunt-ök biztonságos kivitelezése szempontjából.

**III. táblázat:** Végtagi arterio-venosus shunt-ök anastomosis típusai és a különböző laboratóriumi állatokon alkalmazott kísérletes modellek néhány példája

| Végtagi shunt típusa | Anastomosis típusa                             | Állatfaj | Modell                                                                                                    | Hivatkozás                 |
|----------------------|------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| femoro-femoralis     | end-to-end<br>side-to-side<br>end-to-side      | patkány  | különböző típusú anastomosisek műtéttechnikai tanulmányozása<br>rekonstrukciós sebészeti beavatkozásokhoz | 156,157                    |
|                      | end-to-side                                    | patkány  | neointima hyperplasia, shunt maturatio                                                                    | 31,75,86                   |
|                      |                                                |          | szívelégtelenség, szívizom hypertrophia, szív dilatatio                                                   | 117                        |
|                      | side-to-side                                   | sertés   | fokozott véráramlás által kiváltott collateralis arteria megnagyobbodás                                   | 154                        |
|                      |                                                | patkány  | rekonstrukciós sebészeti beavatkozások                                                                    | 140,156                    |
|                      |                                                |          | venás hypertensio                                                                                         | 20,100,101,<br>119,127,146 |
| aorto-femoralis      | proximalis end-to-end,<br>distalis end-to-side | patkány  | arteriás bypass graft                                                                                     | 123                        |
| sapheno-femoralis    | end-to-end                                     | patkány  | revascularisatio                                                                                          | 118                        |
| sapheno-saphenosus   | end-to-end                                     | patkány  | revascularisatio                                                                                          | 118                        |
|                      |                                                | bárány   | AV-loop, szövet-transplantatio,<br>„tissue engineering”                                                   | 18                         |

Szintén gyakran alkalmazott modellek a nyaki régióban elkészített carotido-jugularis fistulák és az aorto-cavalis anastomosisek.<sup>2,29,48,49,61,69,76,77,101,137,155</sup> Számos más lokalizációjú AV shunt modellre is található példa, a cerebralis hypoperfusio,<sup>48,49</sup> a duralis és agyi AV malformatio<sup>76,77</sup> kialakulásakor létrejövő változások tanulmányozására.

A fenti kísérletes modellek lehetőséget nyújtanak a klinikai gyakorlat számára fontos kérdések vizsgálatára: a shunt mérete, geometriája, az áramlási jellemzők, vénás hipertensio, az érfalban végbemenő morphologiai változások, intima hyperplasia, anyagcsere és érbetegségek shunt működésére kifejtett hatásának tanulmányozására.<sup>32,75,85,116,127</sup>

A neointima hyperplasia kialakulásának figyelemmel követése, a kezelési lehetőségek vizsgálata<sup>29,61,75</sup> mellett a shunt-ben végbemenő véráramlástan folyamatok pontos megértése fontos kérdések.

A különböző AV fistulákban végbemenő akut és krónikus haemodynamikai változások azonban még csak részben megértettek, és ugyanakkor kevésbé ismert a lokális és szisztémás hatásuk a vér microrheológiai paramétereire, mint a vörösvérsejt aggregatio és deformabilitás.<sup>14</sup>

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az irodalomban fellelhető állatkísérletes, mikrosebészeti módszerekkel kidolgozott művi arterio-venosus (AV) shunt-modellek áttekintése után end-to-side és side-to-side femoro-femoralis és sapheno-saphenosus anastomosisok készítése, *műtéttechnikai előtanulmányként* a biztonságos technika kialakítása céljából.
2. A keringést jelentősen nem megterhelő, mikrosebészeti jártassággal biztonságosan kivitelezhető *sapheno-saphenosus művi end-to-side AV shunt-modell létrehozása patkányokon* a shunt maturációs folyamatainak tanulmányozására.
3. Az AV shunt-ök megvalósításával feltételezhetően megváltozó, alapjaiban kevésbé ismert *arterio-venosus (aorto-cavalis) haemorheológiai alapkülönbségek vizsgálata patkányokon*, különös tekintettel a vörösvérsejt deformabilitásra és a vörösvérsejt aggregációra.
4. A létrehozott patkánymodellen az érett sapheno-saphenosus end-to-side AV shunt-ök komplex *mikrokeringési, haemodynamikai és haemorheológiai vizsgálata* a shunt functionális állapotának, valamint a lokális és szisztémás keringési, micro-rheológiai változásainak tükrében.
5. A fenti modell érett shunt-jeinek *morphológiai vizsgálata*, az érfalban bekövetkező változások *szövetteni elemzése* összehasonlításban a nem-operált oldali saphena erekkel és kontroll állatokban az ép falszerkezetű saphena erekkel.

## **4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

Kísérleteinket az 1998. évi XXVIII., „Az állatok védelméről és kíméletéről” alkotott törvény előírásait betartva végeztük, a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság (DE MÁB) által 37/2007. és 6/2008. számon nyilvántartásba vett, a Hajdú-Bihar megyei Állategészségügyi- és Élelmiszer Ellenőrzési Állomás által kiadott hatósági engedéllyel.

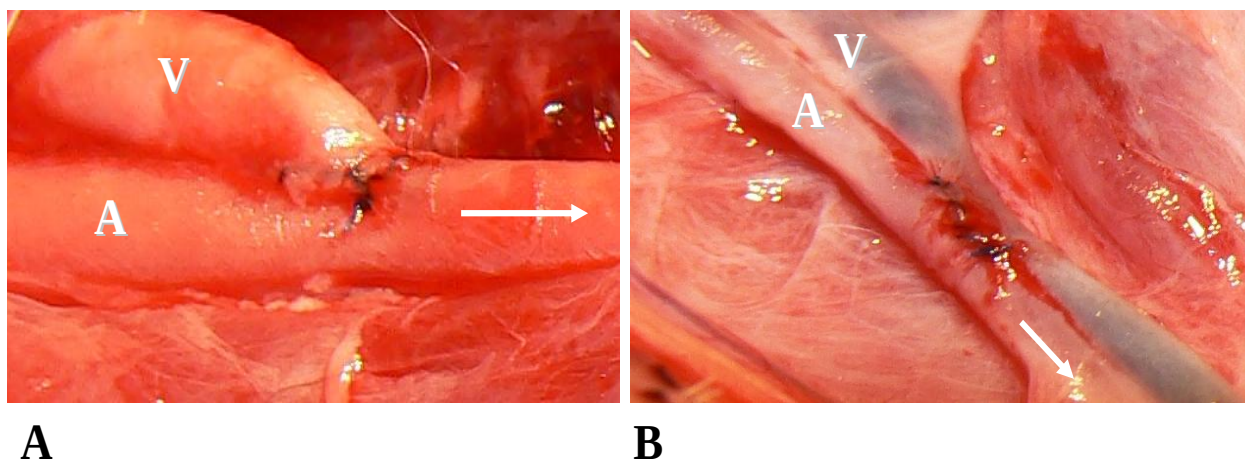
### ***4.1. Műtéstechnikai előtanulmányok arterio-venosus shunt-ök készítéséhez***

#### **4.1.1. Femoro-femoralis end-to-side anastomosis készítése**

Beagle kutyákon (n=3; testsúly:  $9,66 \pm 0,76$  kg) altatásban (SBH-Ketamin<sup>®</sup>, 10%-os ketaminum hydrochloricum, 10 mg/kg és Primazin<sup>®</sup>, 2%-os xylazinum hydrochloricum, 1 mg/kg i.m. kombinációban) az inguinalis régióban 4-5 cm-es bőrmetszést követően kipreparáltuk a femoralis ereket.

Atraumatikus clipeket helyeztünk fel a készítendő anastomosis helyétől proximalisan és distalisan. A vena femoralist a distalis clip felett lekötöttük, majd proximalisabban átvágtuk. Az arteria femoralist 11-es szikepengével a vena átmérőjével azonos hosszúságban megnyitottuk.

A vena proximalis végét a pontosabb artériás illeszkedés érdekében ollóval bemetszettük. A sarokponthoz közeli venából indított, majd az arteriában folytatott kifelé fordító (evertáló) öltéssel elkészítettünk egy tartóöltést, melyből 6/0-s duplafegyverzetű polypropylennel két irányba kiindulva tova futó öltéssort készítettünk (3. ábra, A). Gondos vérzéscsillapítást követően a bőrsebet zártuk.



**3. ábra**

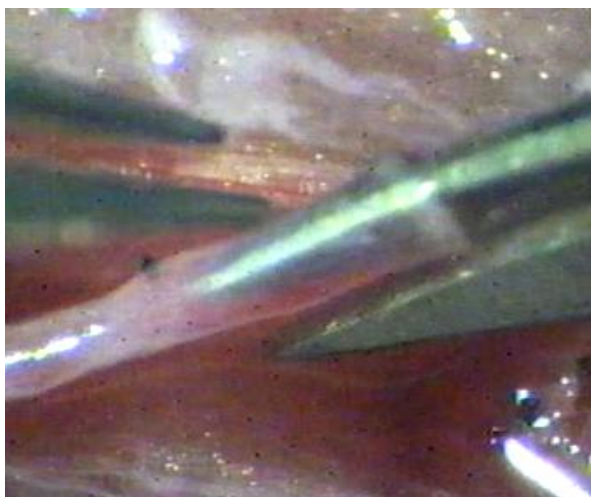
Femoro-femoralis end-to-side (A) és sapheno-saphenous side-to-side (B)  
arterio-venosus anastomosis beagle kutyán

A fehér "A" és "V" az arteriás illetve a venás ágat mutatja, a fehér nyíl a distalis keringésirányt jelzi

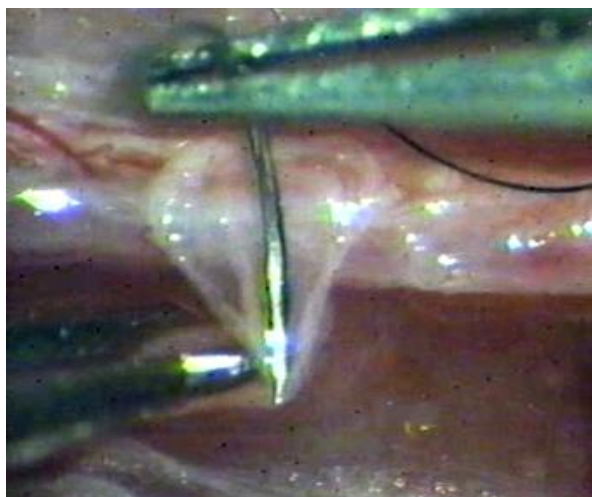
#### 4.1.2. Sapheno-saphenous side-to-side és end-to-side anastomosis készítése

Beagle kutyán az előzőekkel azonos módon történt altatásban a comb medialis területén körülbelül 2 cm hosszúságú bőrmetszést követően az arteria saphena és vena saphena medialis ereket kipreparáltuk. Az ereket atraumatikus clipek segítségével fogtuk le. Mind az arteria-, mind a venafalat 11-es szikepengével az érátmérővel azonos hosszúságban megnyitottuk. Duplafegyverzetű polypropylen 7/0-s varróanyaggal a metszés proximalis felénél kezdve egy evertáló tartóöltést helyeztünk el, majd tova futó öltésekkel mindkét irányban elhelyeztünk egy-egy öltést. Ezt követően előbb a hátsó, majd az elülső falat zártuk, az anastomosis átfordítása nélkül (3. ábra, B).

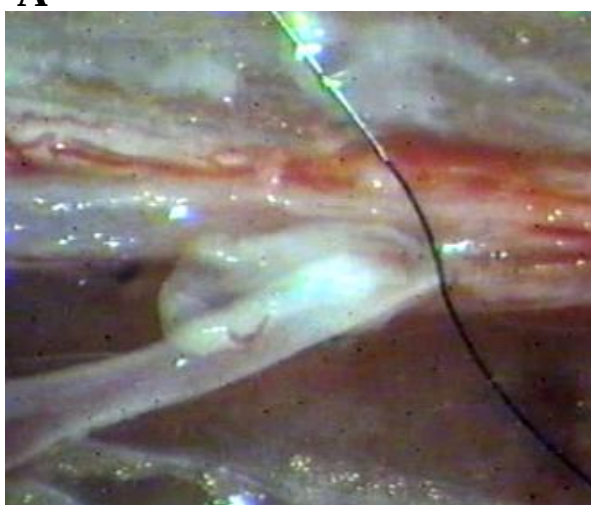
Patkányokon (n=7; testsúly:  $407,86 \pm 92,4$  g) altatásban (Thiopenthal<sup>®</sup>, Na-thiopenthal, 60 mg/kg, i.p., valamint atropinum sulphuricum, 0,05 mg/kg s.c. adásával) a medialis comb bőrének megnyitását követően felkerestük a saphena ereket és a már fentebb ismertetett módon készítettük el a shunt-öket 10/0-s polypropylen varróanyaggal, mikrosebészeti módszerekkel, side-to-side (n=2) és end-to-side (n=5) anastomosissal (4. ábra).



**A**



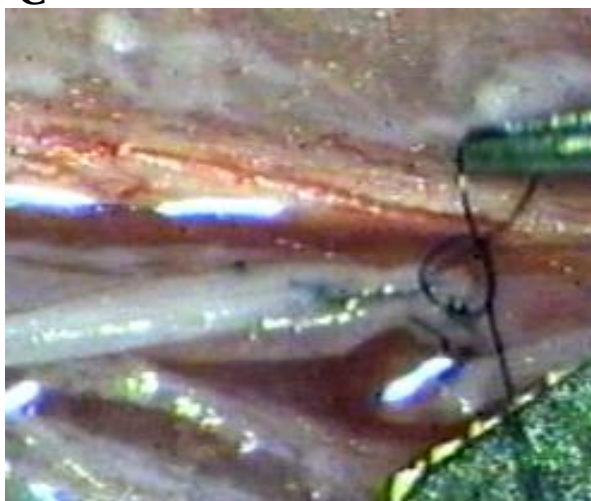
**B**



**C**



**D**



**E**



**F**

#### **4. ábra**

Sapheno-saphenous end-to-side 45°-os anastomosis készítése patkányon

A vena bemetszését (A), az első öltés behelyezését követően (B) az első csomó elkészítése (C),  
a kész varratsor (D), majd az utolsó csomó elhelyezése (E-F)

Eredeti nagyítás: 40x

Az end-to-side anastomosis készítésekor az arterián a vena átmérőjének hozzávetőlegesen 1,5-szeresével azonos hosszúságú metszést ejtettünk szikepengével. A venát hegyes-hegyes végű mikrosebészeti ollóval behasítottuk, majd a sarokponthoz közel behelyeztük az első kifordító öltést, amelyet megcsomóztunk. Ezt követően az öltéseket mindkét oldalt szimmetrikusan vezettük a metszeshossz feléig, az anastomosis átfordítása nélkül. A lateralis szakaszon vezetett öltéseket követően a könnyebben hozzáférhető, medialis oldalon fejeztük be a tovafutó öltéssort. Végül megcsomóztuk a két varróanyag szálát, egyúttal meghúzva a teljes öltéssort, biztosítva a varrat egyenletes feszülését (4. ábra, A-F).

Ezzel a módszerrel biztonsággal megvalósítható lehet az AV shunt modell kísérletekhez alkalmazandó anastomosisa.

#### ***4.2. Arterio-venosus haemorheologiai alapkülönbségek vizsgálata***

A haemorheologiai paraméterek alap arterio-venosus különbségei kevésbé ismertek, annak ellenére, hogy számos kísérletes modellben különböző lokalizációjú vérminták vétele történik. A kérdés részbeni tisztázására és az AV shunt modell kialakításával feltételezett változások megértésének háttéréül a rendelkezésre álló modern rheologiai mérőmódszerekkel vizsgáltuk patkányokon az aorto-caudalis haemorheologiai alapkülönbségeket.

##### **4.2.1. Kísérleti állatok, anaesthesia és mintavétel**

Tizenkét nőstény CD patkány (testsúly:  $328,91 \pm 53,68$  g) került altatásra (Thiopenthal<sup>®</sup>, Na-thiopenthal, 60 mg/kg, i.p.). Az állatok testhőmérséklete  $37,51 \pm 1,05$  °C volt.

Median laparotomiát végeztünk, majd óvatosan kipreparáltuk az aorta abdominalis és a vena cava caudalis infrarenalis szakaszát. A vena cava caudalis-ból, majd az aorta abdominalis-ból vért vettünk (minden érből 1,5 ml mennyiséget) 26 G-s tűhöz csatlakoztatott Na-EDTA anticoagulanst (1,5 mg/ml) tartalmazó fecskendőbe.



## 4.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok

### 4.2.2.1. Végáz-analízis

Az alvadásgátolt fecskendőből a vért zárt rendszerben, közvetlenül az ABL555 Radiometer Copenhagen végázanalizátor automatába fecskendeztük (WIP Kft., Budapest). A készülék által meghatározott, jelen tanulmányban elemzett paraméterek az alábbiak voltak: vér pH,  $p\text{CO}_2$  és  $p\text{O}_2$  [Hgmm]. A készülék a testhőmérséklet ismeretében kiszámítja a hőmérsékletre korrigált értékeket is.

### 4.2.2.2. Haematologiai paraméterek

Az általános haematologiai paramétereket (IV. táblázat) 70  $\mu\text{l}$  vérből Sysmex F-800 típusú haematologia automatával határoztuk meg (TOA Medical Electronics Corp., Japán).

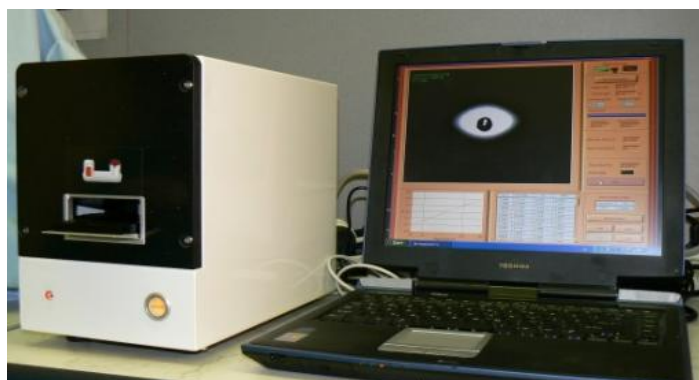
**IV. táblázat:** Sysmex F-800 haematologiai automatával meghatározható paraméterek

| Paraméterek                                                                                  | A készülék által<br>használt rövidítés | Mértékegység       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| Fehérvérsejtszám                                                                             | WBC                                    | $10^3/\mu\text{l}$ |
| Vörösvérsejtszám                                                                             | RBC                                    | $10^6/\mu\text{l}$ |
| Haemoglobin-koncentráció                                                                     | Hgb                                    | g/dl               |
| Haematocrit                                                                                  | Htc                                    | %                  |
| Átlagos vörösvérsejt térfogat<br>(Mean Corpuscular Volume)                                   | MCV                                    | fl                 |
| Átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom<br>(Mean Corpuscular Hemoglobin)                   | MCH                                    | pg                 |
| Átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentráció<br>(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) | MCHC                                   | g/dl               |
| Thrombocyta szám                                                                             | Plt                                    | $10^3/\mu\text{l}$ |
| Lymphocyta %                                                                                 | Lymph%                                 | %                  |
| Monocyta + granulocyta %                                                                     | Mo+Gr%                                 | %                  |
| Vörösvérsejt-eloszlási szélesség<br>(Red Cell Distribution Width)                            | RDW-CV                                 | %                  |
| Átlagos thrombocyta térfogat<br>(Mean Platelet Volume)                                       | MPV                                    | fl                 |

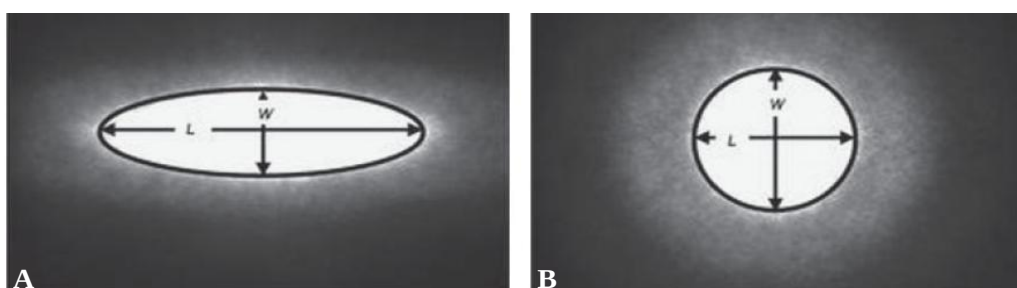
#### 4.2.2.3. Haemorheologiai paraméterek vizsgálata

##### 4.2.2.3.1. Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejt deformabilitás mérését RheoScan-D200 slit-flow ektacytometerrel (Sewon Meditech Inc., Dél-Korea) végeztük (5. ábra).<sup>131</sup> A mintaelőkészítés során 6  $\mu$ l arteriális vagy vénás vért juttatunk 0,6 ml 360 kDa polyvinylpyrrolidon (viszkozitás = 30,51 mPa.s, osmolaritás = 327 mOsm/kg; pH = 7,37) viszkózus izotóniás oldatába (normál PBS).<sup>11</sup> A mintát közvetlenül a mintavételi fecskendőből vettük, csökkentve a levegővel való érintkezés lehetőségét.



**5. ábra**  
Rheoscan D200 slit flow ektacytometer



**6. ábra**  
Laser diffrakciós mintázat 20 Pa **(A)** és 0,3 Pa **(B)** nyírófeszültségnél <sup>52</sup>  
L: a deformált sejtek hosszúsága, W: a szélessége. Az elongációs index (EI) =  $(L-W)/(L+W)$

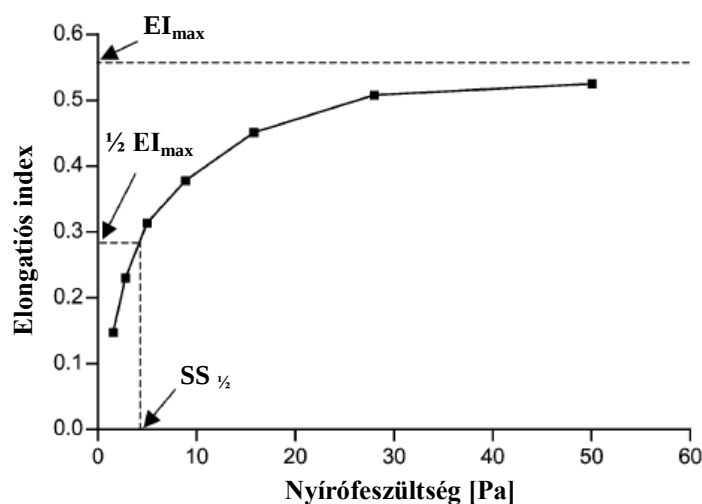
Az ektacytometriás módszer a különböző nyírófeszültségeknél készített vörösvérsejt laser diffrakciós képeinek elemzésén alapul.<sup>11,51,52</sup> A vörösvérsejtek deformabilitását 0,5 és 20 Pa közötti nyírófeszültségeknél (SS) egy elongációs index (EI) egyenlet segítségével számoljuk  $(L-W)/(L+W)$  szerint, ahol adott nyírófeszültség mellett L a deformált sejtek hosszúsága, W a szélessége (6. ábra).<sup>11,52</sup>

A mérések során nyert paraméter, az elongációs index (EI), amely a nyírófeszültség (shear stress, SS [Pa]) függvényében kezdetben meredeken, majd egyre kisebb mértékben növekszik, jellegzetes elongációs index - nyírófeszültség görbét leírva (7. ábra). Minél magasabb az EI, így az EI-SS görbe íve, annál jobb a vörösvérsejtek elnyújthatósága, azaz deformabilitásuk jobbnak tekinthető.<sup>22,52</sup>

Az EI-SS görbék egyszerűbb összehasonlíthatóságára különböző nyírófeszültségnél mért EI értékeket használtunk, valamint a görbe parametrizálását is elvégeztük a Lineweaver-Burke analízissel,<sup>13</sup> meghatározva a kalkulált maximális elongációs index értékeket ( $EI_{max}$ ), valamint ennek feléhez tartozó nyírófeszültség értéket ( $SS_{1/2}$  [Pa]) (7. ábra):

$$1/EI = SS_{1/2} / EI_{max} \times 1/SS + 1/EI_{max}$$

Az  $SS_{1/2}$  érték növekszik a vörösvérsejt deformabilitás csökkenésével.<sup>12,13</sup>



**7. ábra**

Az elongációs index (EI) - nyírófeszültség (SS) görbék parametrizálása<sup>13</sup>

$EI_{max}$  = az elméleti maximális elongációs index;

$SS_{1/2}$  = nyírófeszültség a maximális deformáció felénél

#### 4.2.2.3.2. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatiót Myrenne MA-1 erythrocyta aggregometerrel határoztuk meg (Myrenne GmbH, Németország) (8. ábra). A módszer fénytranszmissziós elven alapul: az aggregálódó vörösvérsejtek a minta adott hullámhosszú fényt áteresztő képességét fokozzák, így követhető az aggregatio mértéke.<sup>128</sup>



**8. ábra**  
Myrenne MA-1 erythrocyta aggregometer

A vörösvérsejt aggregometer vérmintát befogadó része felül egy átlátszó üveg tárgylemezből és a sebesség-grádiens létrehozó rotor által forgatott, 2°-os csiszolt üveg lencséből áll. Egy infravörös dióda helyezkedik el a tárgylemez felett, a lencse alatt egy infravörös detektorral a kúp alatt. M és M1 módban a tárgylemez és a kúp közé helyezett 20  $\mu$ l vérmintát 600  $s^{-1}$  sebesség-gradienssel néhány másodpercig disaggregálja a készülék, majd a sebesség-gradiens hirtelen nullára (M mód) vagy igen alacsony értékre, 3  $s^{-1}$ -ra (M1 mód) csökken, miközben a vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján aggregációs indexet számít az aggregációs folyamat 5. illetve 10. másodpercében.

A készülék nem hőkontrollált, a vérminta érintkezik a levegővel. A fénytranszmissziót befolyásolja a vérminta haematocrit értéke, haemoglobin koncentrációja, a haemoglobin molekulák oxigéntelítettsége és a vérplazma turbiditása.<sup>11,128</sup> Fokozott aggregatio esetén mind az M, mind az M1 emelkedik.

#### 4.2.3. Statisztikai analízis

Az aorta abdominalis és vena cava caudalis vérminták értékeinek statisztikai összehasonlítását Student-féle t-tesztrel illetve Mann-Whitney rank sum tesztrel végeztük az adateloszlás normalitása szerint. A talált különbségeket  $p < 0,05$  értéknél fogadtuk el szignifikánsként.

### ***4.3. Sapheno-saphenosus AV shunt-ök komplex morphologiai, haemodynamikai és haemorheologiai vizsgálata***

A 4.1.2. pontban ismertetett sapheno-saphenosus end-to-side AV anastomosis alkalmazásával történtek a shunt-ök követéses, összetett vizsgálatai az alábbiak szerint.

#### **4.3.1. Kísérleti állatok, anaesthesia**

Huszonkét hím és nőstény CD outbred patkányt (CrI:CD<sup>®</sup> BR; testsúly:  $336,8 \pm 71,75$  g) vontunk be a kísérletbe. Standard ketrecekben a műtét napjáig kettesével, a postoperatív periódusban egyesével tartottuk az állatokat. A helyiségekben a hőmérséklet 22-24 °C-os, a fényciklus a napszaknak megfelelő volt. Az állatokat konvencionális táppal etettük, a vízhez való szabad hozzáférés biztosításával.

A műtétekhez és a postoperatív vizsgálatokhoz az anaesthesia Thiopenthal<sup>®</sup> (Na-thiopenthal, 60 mg/kg) intraperitonealis alkalmazásával történt, atropinum sulphuricum (0,05 mg/kg) subcutan adásával.

#### **4.3.2. Műtéti technika és mintavétel**

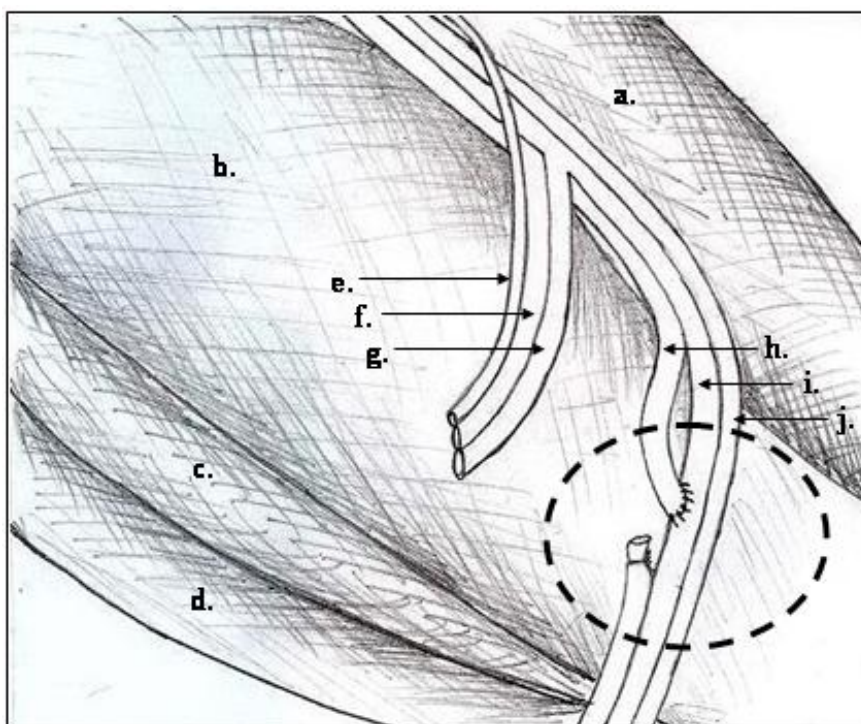
##### *Kontroll csoport (n=6)*

A normál kontrollként szolgáló csoportban műtéti beavatkozás nem történt. A 8. postoperatív hétnek megfelelő időben altatásban történtek a microcirculációs és haemodynamikai vizsgálatok, valamint a mintavételek.

##### *AV shunt csoport (n=16)*

Shunt oldal: A bal oldali medialis comb területén a szőrtelenítést követően Betadine<sup>®</sup>-os lemosást végeztünk. Az alsó medialis comb régióban (a musculus gracilis felett) 1,5 cm-es bőrmetszést ejtettünk és kipreparáltuk az arteria saphena és vena saphena medialis ereket.

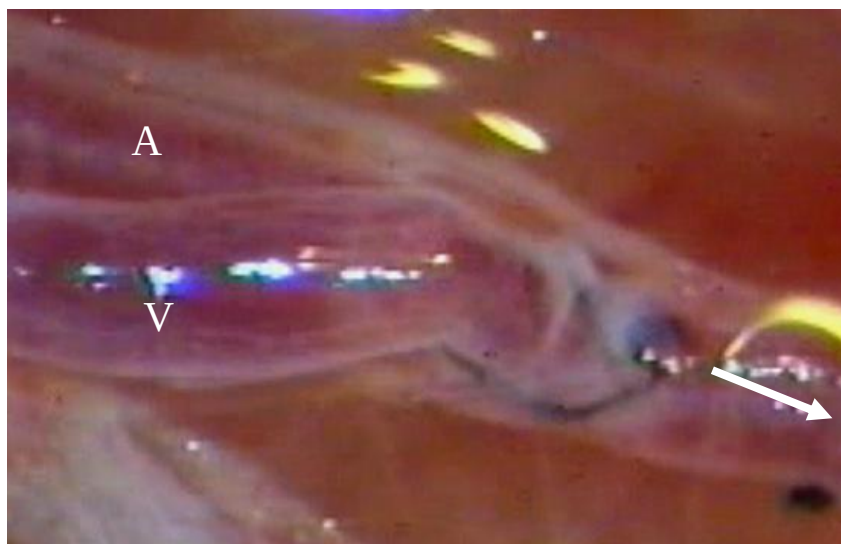
Az oldalágak lekötését és átvágását követően mindkét eret a shunt-készítés helyétől proximálisan és distálisan atraumatikus clipek segítségével lezártuk. A distalis venaszakaszt lekötöttük és átvágtuk. Arteriotomiát végeztünk 11-es szikepengével, majd a lument a nátrium-heparinos fiziológiás sóoldattal (Heparibene Na 25000 NE injekció, Merckle GmbH., Németország; 10 U/ml), majd vasodilatatorként 1% Lidocain (Lidocain 1% inj., EGIS Nyrt., Magyarország) oldattal mostuk át. A vena proximalis végét 45°-ban vágtuk el, majd tova futó öltéssorral (öltésszám:  $12,6 \pm 1,71$ ) 10/0-s monofilament polyamid varróanyaggal end-to-side AV anastomosist készítettünk (Black Nylon<sup>®</sup>, Sinus-Point AG, Svájc) (9. és 10. ábra).



**9. ábra**

Patkány bal medialis combjának anatómiája és a művi AV shunt elhelyezkedése (jelölt terület)

**a:** musculus vastus medialis, **b:** musculus gracilis, **c:** musculus semimembranosus, **d:** musculus semitendinosus, **e:** nervus epigastricus, **f:** vena epigastrica caudalis superficialis, **g:** arteria epigastrica caudalis superficialis, **h:** vena saphena medialis, **i:** arteria saphena, **j:** nervus saphenus  
Popesko, Rajtová, Horák: „A colour atlas of the anatomy of small laboratory animals” alapján<sup>121</sup>



**10. ábra**

A fotó az elkészült sapheno-saphenosus AV endo-to-side anastomosisról  
**A:** arteria saphena, **V:** vena saphena medialis; a fehér nyíl a distalis keringésirányt jelöli  
 N: 40x

A műtétek során mikrosebészeti technikát használtunk, operáló mikroszkóp alatt dolgoztunk (Leica® Wild M650, LEICA Ltd., Németország). Videofelvételt készítettünk a clipek eltávolításáról és a telítődést ellenőrző tesztéről. A teszt során a vena-szakaszból két mikrosebészeti csipesz segítségével proximal felé és a shunt irányába óvatosan kipréseltük a vért, majd a shunt-höz közelebbi csipesz felengedésével ellenőriztük a megfelelő telődést. Működő shunt esetén az addig üres vena-szakasz a csipesz felengedésével telítődik. A műtét végeztével 5 percig figyeltük a műtési területet az esetleges vérzés ellátása céljából, majd a bőrt 5/0-s polyglycolsav varróanyaggal zártuk (Dexon®, Davis+Geck Inc., Manati, USA).

Nem-operált oldal: A jobb oldalon nem történt műtét, az itt érintetlen saphena erek ép oldali kontrollként szolgáltak.

A postoperatív időszak első napjaiban naponta végeztünk ellenőrzést és megfigyeltük az állatokat (viselkedés, végtagmozgás, talpbőr szín). A végtagmozgás és a talpbőr színének megfigyelése a 2. postoperatív héttől hetente történt.

Az érési idő<sup>75,116,127</sup> leteltével a 8-12. postoperatív hetekben az állatokon altatásban összetett vizsgálatot végeztünk: macroscopos, microcirculációs, haemodynamikai, laboratóriumi és szövettani vizsgálatokat.

#### **4.3.3. Microcirculációs vizsgálat**

A végtagi (comb, talp) bőr szöveti mikrokeringésének non-invazív vizsgálatához laser Doppler scannert használtunk (Perimed<sup>®</sup> Periscan PIM II Laser Doppler Perfusion Imager, Perimed AB, Svédország; DE OEC Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika).

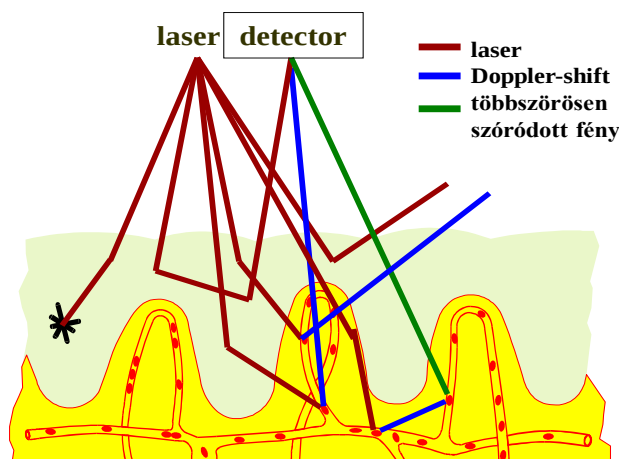
A laser Doppler módszert a véráramlás intenzitásának mérésére az 1970-es évek elejétől használják. Kezdetben, 1972-ben Riva, 1974-ben Tanaka munkacsoportja használta a retina vonatkozásában, majd 1977-ben Stern kiterjesztette más szövetekre is, miután 1975-ben leírta a technikáját.<sup>27,28,55,135</sup>

A berendezés működési elve a kibocsátott laser-nyalábok (hullámhossz: 670 nm, átmérő: 1 mm) mozgó vörösvérsejtekről való visszaverődésük révén bekövetkező hullámhossz-változás (Doppler-shift) vizsgálatán alapul, és információt nyújt a vizsgált terület mikrokeringési állapotáról, a capillarisok, arteriolák, venulák és shunt erek perfúziójáról, a blood perfusion unit (BFU) dimenzió nélküli paraméterben kifejezve (12. ábra).<sup>135</sup>

A laser-forrást az altatott patkány végtagja felett 20 cm-re helyeztük el. A vizsgált területek (region of interest, ROI) az AV csoportban mindkét, mind a nem-operált, mind a shunt oldali, a Kontroll csoport esetében csak a bal oldali medialis comb regio (a ligamentum inguinale vonalától a térdig) és a talpak területe voltak.

A scanner által készített képeken (3 mérés vizsgált területenként) Perimed software segítségével jelöltük ki a ROI területeket, amelyeken belül a software megadja az összesített BPU értékeket.





**11. ábra**  
A laser Doppler szöveti mikrokeringés működési elve  
<http://www.perimed.se>

A száloptikán keresztül kibocsátott laser a vizsgált szövetekben döntően szóródik, kisebb részben pedig elnyelődik. A vizsgált területen belül mozgó vörösvérsejtekről visszaverődő nyalábban hullámhossz-változás következik be (Doppler-shift) (11. ábra). A fogadó szálon visszaérkező fénynyaláb változásait a készülék elektromos jellé konvertálja és analizálja. A Periscan PIM II LDPI 670 nm frekvenciájú lasersugarat állít elő, mely 0,5-1 mm mélységig hatol a szövetekbe, sebesség-spektruma 0,01-10 mm s<sup>-1</sup>. A maximális pásztázási terület nagysága 300 mm x 300 mm lehet 255 x 255 pixel felbontással.<sup>28</sup>

A mikroér-hálózat rendkívül bonyolult szerkezetű a különböző irányokban futó és kanyargó erek hálózata révén.<sup>25,95</sup> Mivel a Doppler-shift független a vörösvérsejtek mozgási irányától, ezért perfúziós egységet határoz meg a készülék, amelyet blood perfusion unit (BPU) vagy blood flow unit (BFU) elnevezéssel fejez ki. A vizsgálatokat számos tényező befolyásolja (hőmérséklet, vibráció, elmozdulás, felszín száradása),<sup>109,114</sup> továbbá a mérések összehasonlíthatóságánál (főként az egy- vagy többcsatornás laser Doppler rendszereknél) a relatív változások pontosabb információt nyújthatnak.<sup>27,71,109,114</sup>

#### 4.3.4. Macroscopos morfológiai elemzés

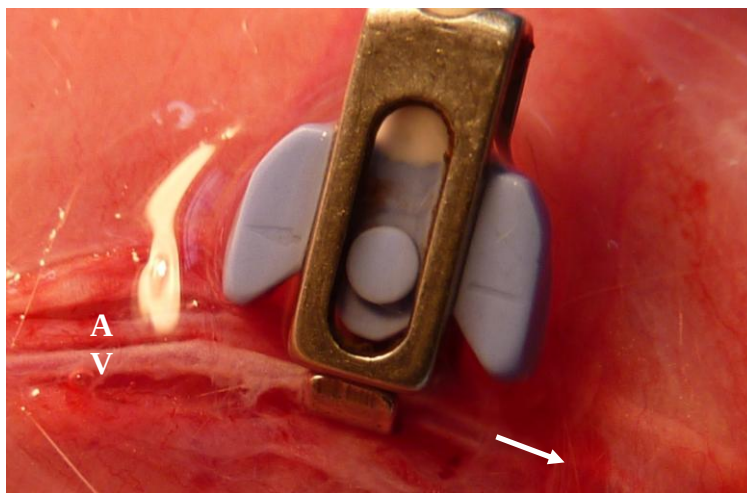
Altatásban az operált állatok mindkét oldali comb medialis régiójában 2 cm hosszúságban megnyitottuk a bőrt, majd óvatos preparálással feltártuk a kontroll oldalon az ép saphena ereket, az operált oldalon az AV shunt területét. Az érpulzálás megfigyelésével győződünk meg az anastomosis működéséről.

Az operáló mikroszkóphoz csatlakoztatott kamera segítségével videófelvételt, majd off-line fotókat készítettünk kétoldalt az érátmérő és a shunt beszájadzási szögének mérésére (képelemzés: Image-Pro Express 5.0, Media Cybernetics Inc., USA).

#### 4.3.5. Haemodynamikai vizsgálatok

Az altatott állatokon a jobb arteria carotist feltártuk és polyethylen kanült vezetünk be (Intramedic Clay Adams® Brand, belső átmérő: 0,76 mm, külső átmérő: 1,22 mm) és nátrium-heparinos fiziológiás sóoldattal átmostuk a kanült (Heparibene Na 25000 NE inj., Merckle GmbH, Németország; 10 U/ml). Electro-manometerhez csatlakoztatott Statham P23-DB transducer segítségével mértük az arteriás középnyomást [Hgmm] és a szívfrekvenciát [ $\text{min}^{-1}$ ], majd Haemosys Software-rel (Experimetria Kft., Magyarország) rögzítettük és értékeltük az adatokat.

A shunt arteriás és vénás szárán és a nem-operált oldali arteria és vena saphena véráramlását mértük meg direkt módszerként Transonic T206® műszer használatával (Transonic Systems Inc., USA; áramlásmérő: 1RB2759; DE OEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet) (12. ábra). A véráramlást ml/min mértékegységgel, aránypáráként adtuk meg (BFR = blood flow rate).



**12. ábra**

Transonic T206 ultrahangos áramlásmérő mérőfej a vizsgált érre helyezve  
A: arteria saphena, V: vena saphena medialis; a fehér nyíl a distalis keringésirányt jelöli

A mérőfej testében egy ultrahang kibocsátó (transducer) és egy rögzített hangvisszaverő (reflector) egység található. A vizsgálat során az eret a mérőfej transducer és reflector része közé kell atraumatikusan helyezni. A transducer előre és hátrafele ultrahang jeleket bocsát ki, az áramló vér útját felváltva keresztezve.

Az áramlásmérő pontos adatot nyer a „transitidőről”, ami az ultrahang-hullám egyik transducertől a másikig történő elmozdulásához szükséges. A folyás irányában és vele szemben integrált transitidők közötti különbség a tömegáramlás, amelyet mint véráramlást ml/perc dimenzióban fejez ki.

#### **4.3.6. Arterio-venosus vérminták laboratóriumi vizsgálata**

Az *AV shunt csoportban* a shunt arteriás és venás szárából valamint a nem-operált oldali arteria és vena saphena erekből vérmintát vettünk, egyenként 0,2-0,3 ml-nyi mennyiséget, a fecskendőben található anticoagulans: natrium-EDTA-t (1,5 mg/ml) tartalmazó fecskendőbe, 26 G-s tűn keresztül.

A *Kontroll csoportban* a bal oldali saphena ereket használtuk a vérvételekhez.

##### **4.3.6.1. Végáz-analízis**

A vérvételt követően a végáz parciális nyomás és vér pH értékeket ABL555 Radiometer készülékkel mértük a 4.2.2.1. fejezet részben leírtak szerint.

##### **4.3.6.2. Haematologiai paraméterek meghatározása**

A haematologiai paramétereket Sysmex<sup>®</sup> F-800 haematologia automatával határoztuk meg a 4.2.2.2. fejezet részben ismertetett módon.

##### **4.3.6.3. Haemorheologiai paraméterek meghatározása**

A vörösvérsejt deformabilitást RheoScan-D200 slit-flow ektacytometerrel, a vörösvérsejt aggregációt Myrenne MA-1 erythrocyta aggregometerrel (4.2.2.3.1. és 4.2.2.3.2. fejezet részek) határoztuk meg.

#### **4.3.7. Szövettani vizsgálatok**

Az *AV shunt csoportban* a méréseket követően minden állat teljes saphena shunt szakaszát, valamint az ellenoldali arteria és vena saphenát eltávolítottuk, míg a *Kontroll csoportban* csak a bal oldali saphena ereket vettük ki szövettani feldolgozás céljából. Ezt követően az állatokat altatásban exsanguinatio révén extermináltuk.

A szövettani mintákat 4%-os formaldehid oldatban fixáltuk, felszálló alkoholsorban való dehidráció, majd paraffinba történő beágyazást követően mikrotommal 3-5 µm vastagságú metszetek készültek. A metszeteken haematoxylin-eosin (H&E) és van Gieson festés történt.

A szövettani vizsgálatok során a morphometriai elemzéseknél az intima és media vastagságának méréséhez Leica DMD108 fénymikroszkóp és képanalizáló software-t használtunk (Leica Microsystems GmbH, Németország; DE OEC Patológiai Intézet).

#### **4.3.8. Statisztikai analízis**

A statisztikai összehasonlításhoz Student-féle t-tesztet és Mann-Whitney rank sum tesztet alkalmaztunk az adatok eloszlásától függően.

A különbségeket statisztikailag szignifikánsnak  $p < 0,05$  szintnél fogadtuk el.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Arterio-venosus haemorheologiai különbségek vizsgálata

#### 5.1.1. Vérgáz-analízis

Ahogy az várható volt, az élettani viszonyoknak megfelelően a  $pO_2$  értékek az aortából, a  $pCO_2$  értékek a vena cava caudalis-ból nyert vérmintákban voltak szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) magasabbak:

A  $pO_2$  érték  $110,24 \pm 4,01$  Hgmm volt az aorta vérmintákban,  $54,37 \pm 4,07$  Hgmm a vena cava caudalis mintákban; a  $pCO_2$  érték  $42,69 \pm 2,78$  Hgmm volt az aorta-ból,  $59,9 \pm 1,8$  Hgmm a vena cava caudalis-ból vett vérmintákban.

A vér pH értékek nem mutattak jelentős aorto-cavalis különbséget (aorta abdominalis:  $7,22 \pm 0,01$ ; vena cava caudalis:  $7,24 \pm 0,02$ ;  $p = 0,561$ ).

#### 5.1.2. Haematologiai paraméterek

A fehérvérsejtszám, a vörösvérsejtszám és a haematocrit értékek magasabbak voltak a venás vérmintákban, amely különbségek szignifikánsnak adódtak az aorta abdominalis-ból vett vérminták értékeihez képest. A legnagyobb különbség a fehérvérsejtszámban mutatkozott, viszonylag nagy szórás mellett. A thrombocyta szám kismértékben megemelkedett a venás vérmintákban (V. táblázat).

A haemoglobin koncentráció, átlagos vörösvérsejt térfogat, átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom és koncentráció, valamint az átlagos thrombocyta térfogat nem mutatott jelentős aorto-cavalis különbséget (V. táblázat).

**V. táblázat:** Haematologiai paraméterek az aorta abdominalis-ból és a vena cava caudalis-ból vett vérmintákban

| Paraméter                                            | Aorta abdominalis | Vena cava caudalis | p érték |
|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| Fehérvérszám [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]           | $2,71 \pm 0,38$   | $4,4 \pm 0,32$     | 0,002   |
| Vörösvérszám [ $\times 10^6/\mu\text{l}$ ]           | $7,15 \pm 0,22$   | $7,61 \pm 0,16$    | 0,049   |
| Haemoglobin [g/dl]                                   | $11,58 \pm 0,39$  | $12,06 \pm 0,2$    | 0,274   |
| Haematocrit [%]                                      | $41,55 \pm 1,21$  | $43,91 \pm 0,64$   | 0,021   |
| Átlagos vörösvérsejt térfogat [fl]                   | $58,14 \pm 0,61$  | $57,94 \pm 0,62$   | 0,869   |
| Átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom [pg]       | $16,15 \pm 0,15$  | $15,92 \pm 0,19$   | 0,453   |
| Átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentráció [g/dl] | $27,81 \pm 0,31$  | $27,46 \pm 0,24$   | 0,377   |
| Thrombocyták szám [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ]      | $559,4 \pm 48,4$  | $615,8 \pm 37,6$   | 0,366   |
| Átlagos thrombocyták térfogat [fl]                   | $7,84 \pm 0,09$   | $7,78 \pm 0,08$    | 0,481   |

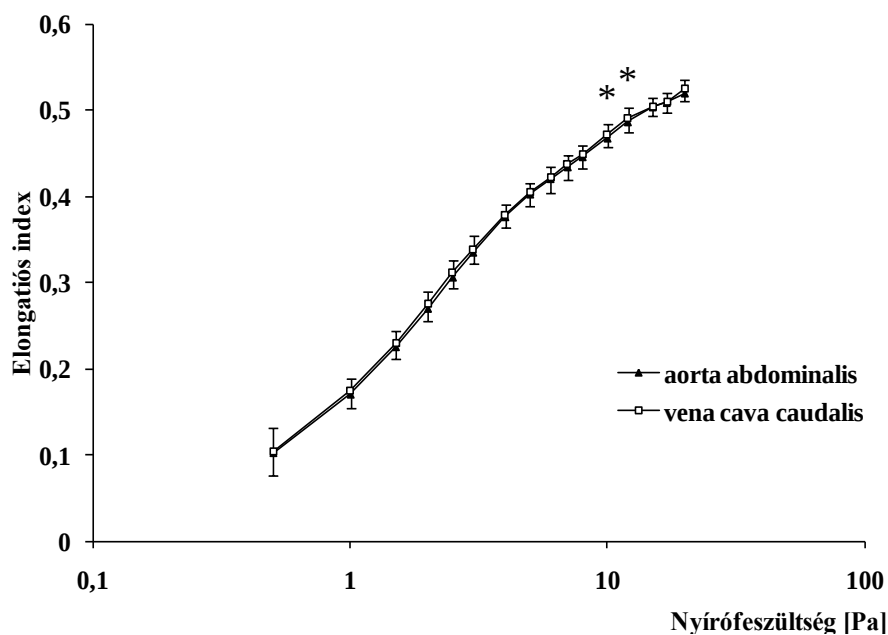
n=12; átlag  $\pm$  S.E.

### 5.1.3. Haemorheologiai paraméterek

#### 5.1.3.1. Vörösvérsejt deformabilitás

A 13. ábra az aorta abdominalis-ból és a vena cava caudalis-ból nyert vérminták elongációs index (EI) - nyírófeszültség (SS) görbéit mutatja. Az arteriális és venás vérminták adatai nem különböznek jelentősen, az EI értékek a legtöbb nyírófeszültség értéknél közel állnak egymáshoz.

Az EI-SS adatokat összehasonlítva megállapítható, hogy 3, 5, 10 és 20 Pa nyírófeszültség mellett a venás vérmintákban az EI értékek kismértékben magasabbak az arteriális adatokhoz képest, amely 10 és 20 Pa esetében szignifikáns különbségként mutatkozott. A kalkulált  $EI_{\max}$  kismértékben volt magasabb, az  $SS_{1/2}$  érték mérsékelten alacsonyabb volt a venás vérmintákban (VI. táblázat).



**13. ábra**

Elongációs index (EI) értékek a nyírófeszültség (SS [Pa]) függvényében az aorta abdominalis-ból és vena cava caudalis-ból vett vérmintákban (n=12; átlag ± S.D.); \*p<0,05 vs vena cava caudalis

**VI. táblázat:** A vörösvérsejt deformabilitást leíró paraméterek az aorta abdominalis-ból és a vena cava caudalis-ból vett vérmintákban

| Paraméter         | Aorta abdominalis | Vena cava caudalis | <i>p</i> érték |
|-------------------|-------------------|--------------------|----------------|
| EI, 3 Pa          | 0,334 ± 0,012     | 0,338 ± 0,015      | 0,089          |
| EI, 5 Pa          | 0,402 ± 0,014     | 0,404 ± 0,010      | 0,400          |
| EI, 10 Pa         | 0,467 ± 0,011     | 0,471 ± 0,012      | 0,001          |
| EI, 20 Pa         | 0,519 ± 0,01      | 0,524 ± 0,010      | 0,007          |
| EI <sub>max</sub> | 0,591 ± 0,023     | 0,594 ± 0,034      | 0,765          |
| SS <sub>1/2</sub> | 2,470 ± 0,370     | 2,440 ± 0,500      | 0,259          |

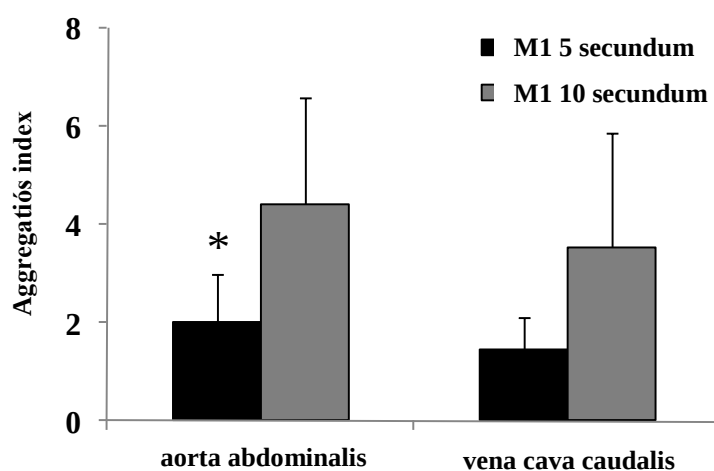
n=12; átlag ± S.D.

### 5.1.3.2. Vörösvérsejt aggregatio

Szemben a stasis mellett végzett mérésekkel (M index), az alacsony sebesség-gradiensnél ( $3 \text{ s}^{-1}$ ) a mérések stabilak voltak, ezért az összehasonlításnál ezeket az M1 értékeket használtuk.

Az aggregációs folyamat 5. és 10. másodpercében végzett méréseknél meghatározott M1 értékek az arteriás vérmintákban magasabbak voltak, amelyek az 5 secundumos értékeknél szignifikánsan különböztek a venás vérminták értékeitől ( $2,03 \pm 0,14$  vs  $1,46 \pm 0,11$ ;  $p=0,003$ ; átlag  $\pm$  S.E.).

A 10 secundumos értékek esetében az aorto-cavalis különbség csak közelítette a szignifikáns mértékű különbséget ( $4,42 \pm 0,36$  vs  $3,54 \pm 0,4$ ;  $p=0,068$ ) (14. ábra).



**14. ábra**

Aggregációs index (AI) M1 értékek 5 és 10 secundumos üzemmódban mérve az aorta abdominalis-ból és vena cava caudalis-ból vett vérmintákban ( $n=12$ ; átlag  $\pm$  S.D.); \* $p<0,05$  vs vena cava caudalis



## 5.2. Sapheno-saphenosus AV shunt-ök komplex morphologiai, haemodynamikai és haemorheologiai vizsgálata

Az AV shunt csoportból 3 állat elhullott (2., 4. és 7. postoperatív héten). Boncolás történt, de az elhullás pontos okát nem sikerült megállapítani. A műtési jegyzőkönyv áttekintésekor sem volt magyarázat az exitus okára. Komplikációmentesen készültek el az anastomosisok, vérzésre utaló jelet, cardiomegaliát, szívizom hypertrophiát nem találtunk.

A túlélő állatok rendszeres vizsgálata során nem volt különbség az ép és az operált oldali végtag mozgása és a vérellátás megítélése szempontjából megfigyelt talpak színezete között (15. ábra).



**15. ábra**

Egyik műtött állat talpairól a vérellátás megítélésére készült felvétel  
8. postoperatív hét

Tekintettel a többféle non-invazív és invazív vizsgálómódszerre és a szükséges mintavételekre, nem minden esetben lehetett az összes vizsgálatot ugyanazon az állaton elvégezni, így minden vizsgálati eredménynél külön jelölésre kerül az esetszám.

### 5.2.1. Microcirculációs vizsgálat

A laser Doppler scanner-rel készített szöveti microcirculációs blood flow unit (BFU) értékeket az VII. táblázat mutatja be. Az AV shunt csoport vizsgálatakor a comb területén a Kontroll csoporttal összehasonlítva kismértékben, de nem szignifikánsan emelkedett BFU

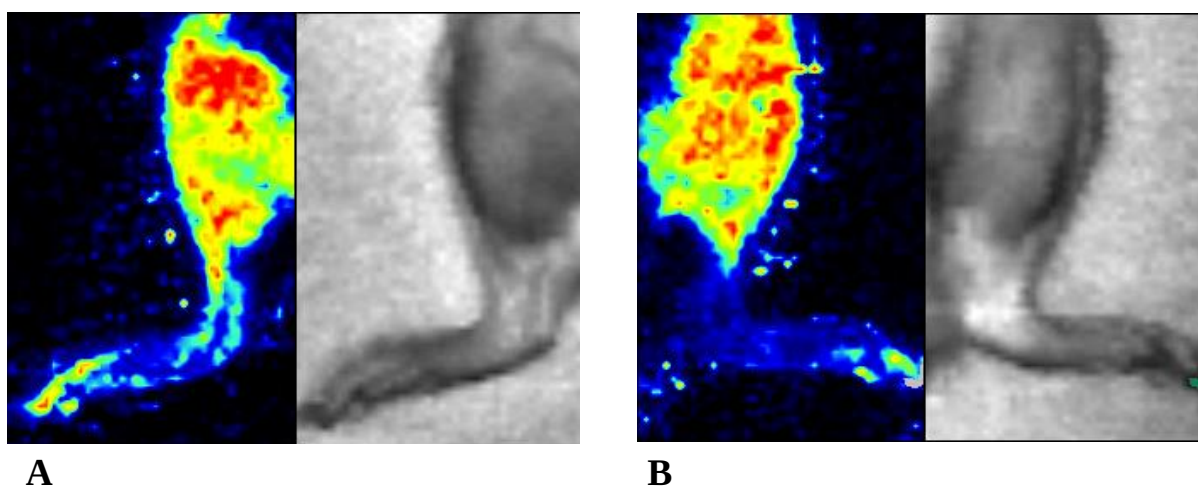
értékeket találtunk. Ugyanakkor az AV shunt csoportban a nem-operált oldal és a shunt oldal közel azonos BFU értékeket mutatott.

A shunt oldal talpon mért BFU értékei kisebbek voltak a nem-operált oldallal összehasonlítva. Mind a Kontroll, mind az AV shunt csoportban a talpon mért BFU értékek a comb területével összehasonlítva szignifikánsan kisebbek voltak, ami a scanner által készített perfusiós képeken is jól látható (16. ábra A, B).

**VII. táblázat:** Szöveti mikrokeringést leíró perfusiós értékek a Kontroll és az AV shunt csoportban a comb és a talp bőrterületének megfelelő régiókban

| Elhelyezkedés | Kontroll csoport | AV shunt csoport         |                    |
|---------------|------------------|--------------------------|--------------------|
|               |                  | <i>Nem-operált oldal</i> | <i>Shunt oldal</i> |
| Comb          | 1,96 ± 0,06      | 2,06 ± 0,21              | 2,09 ± 0,15        |
| Talp          | 1,46 ± 0,07 *    | 1,49 ± 0,18 *            | 1,26 ± 0,08 *      |

átlag ± S.E.; Kontroll csoport: n=5, AV shunt csoport: n=4; \* p<0,05 vs comb

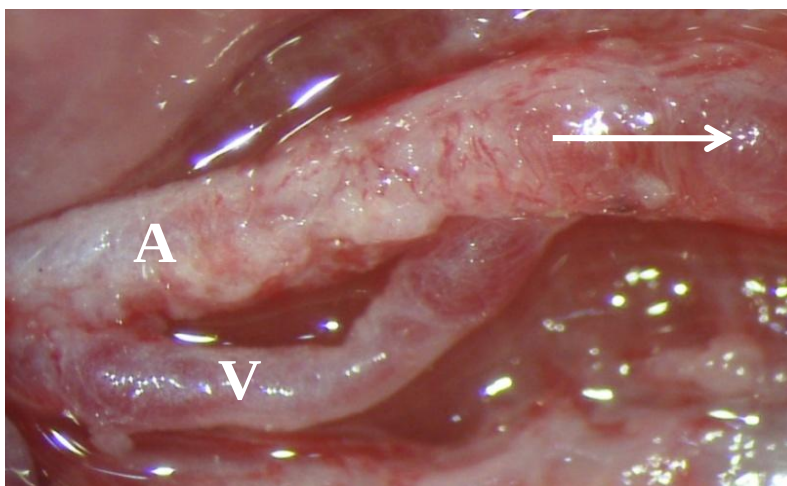


**16. ábra**

Laser Doppler scan felvétel (A) a nem-operált oldal, és (B) az operált (AV shunt) oldal szöveti microcirculációjáról  
8. postoperatív hét

### 5.2.2. Macroscopos morfológiai elemzés

A shunt maturációinak biztosított időszak leteltével altatásban végzett feltáráskor azt találtuk, hogy az anastomosisok a műtétkor kivitelezett beszájadzási szögüket megtartották ( $44,5 \pm 2,81^\circ$ ) (17. ábra). A shunt arteriális és venás szárainak átmérői közel azonosak voltak az operált állatokban:  $687,81 \pm 162,61 \mu\text{m}$  az arteriában és  $676,69 \pm 185,05 \mu\text{m}$  a venában. A nem-operált oldalon  $548,27 \pm 82,52 \mu\text{m}$  volt az arteria saphena és  $510,7 \pm 73,43 \mu\text{m}$  a vena saphena medialis átmérője ( $n=10$ ).

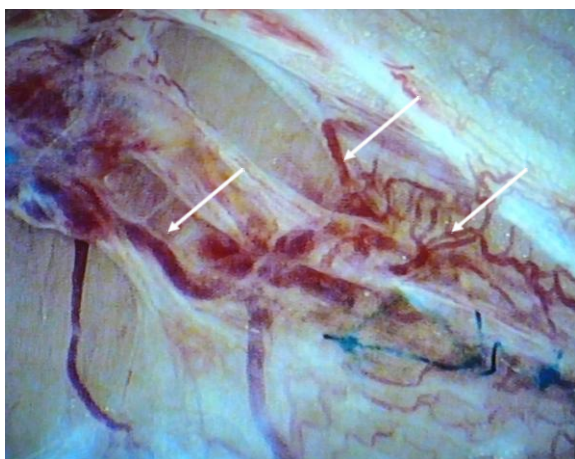


**17. ábra**

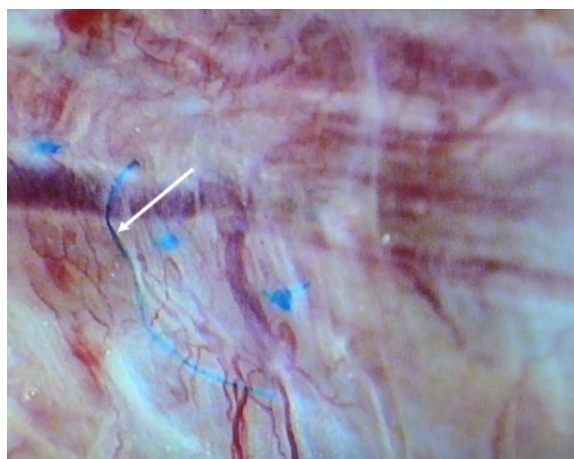
Macroscopos kép a 8. postoperatív héten végzett műtéti feltárás során,  
A: arteria saphena, V: vena saphena medialis; a fehér nyíl a distalis keringésirányt jelöli  
A shunt arteriális szárát erős kötőszövetes réteg fedi. N: 40x

Megfigyelhető volt a műtéti terület körül a kötőszövetes cicatrix. Két esetben nagymértékű hegesedés volt tapasztalható kifejezetten megerősödött collateralis érhálózat jelenlétével, ugyanakkor működő shunt mellett (18. ábra). Egy shunt-nél a varróanyag kilazulását és „vándorlását” találtuk. Ebben az esetben is ugyanolyan alapanyagú varróanyagot (polyamid) használtunk, mint a többi anastomosisnál (19. ábra).

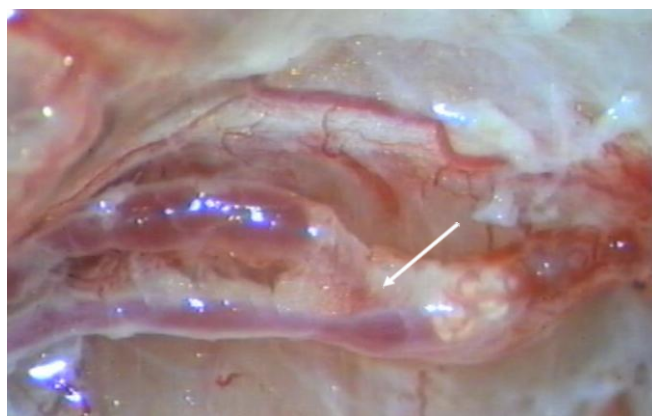
Egyik működő shunt területén fibrines felrakódásnak megfelelő elváltozást találtunk, amelynek feltételezhető oka a leszorításhoz alkalmazott clip okozta mikrosérülés, vagy alvadék lehet (20. ábra).



**18. ábra**  
Megerősödött collateralis erek (nyilak) képe  
N: 25x



**19. ábra**  
Varróanyag kilazulás (nyíl) és elmozdulás képe  
N: 25x



**20. ábra**  
Fibrinlerakódás képe (nyíl) a működő shunt beszájadásának területén  
N: 40x

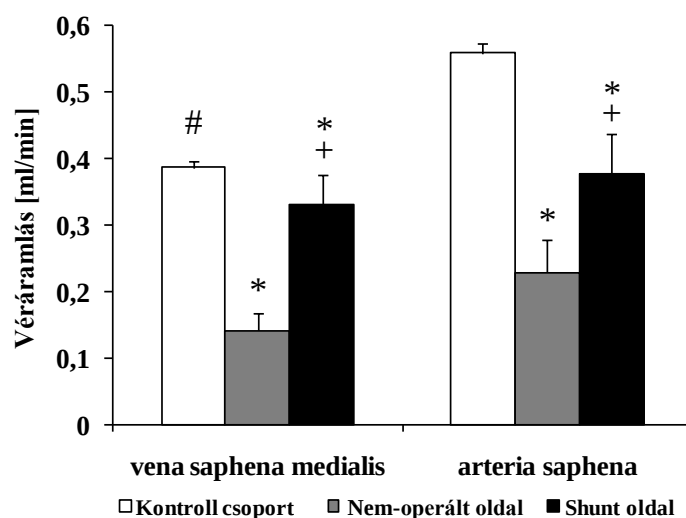
### 5.2.3. Haemodynamikai vizsgálatok

A *Kontroll csoportban*  $129,2 \pm 15,5$  Hgmm arteriás középnyomást,  $403,1 \pm 97,8 \text{ min}^{-1}$  szívfrekvenciát mértünk, míg az *AV shunt csoportban* ezek a paraméterek  $139,1 \pm 17,8$  Hgmm illetve  $399,7 \pm 102,2 \text{ min}^{-1}$  értékeket mutattak. A különbség nem volt szignifikáns.

Az *AV shunt csoportban* mindkét oldali arteria és vena saphena erek véráramlás értékei alacsonyabbak voltak a *Kontroll csoport* értékeinél ( $p < 0,001$ ). Ugyanakkor a shunt arteriás és

venás szárán mért értékek szignifikánsan magasabbak voltak összehasonlítva a nem-operált oldali ép saphena erek értékeivel ( $p=0,006$  az arteriák és  $p<0,001$  a vénák esetén) (21. ábra).

A shunt oldalán a véráramlás értékek arterio-venosus aránya alacsonyabb volt ( $1,2 \pm 0,13$ ), összehasonlítva a nem-operált oldal ( $1,59 \pm 0,29$ ), vagy a Kontroll csoport ( $1,49 \pm 0,05$ ;  $p=0,002$ ) értékeivel.



**21. ábra**

Kontroll és AV shunt csoport vena és arteria saphena véráramlás értékei [ml/min]

Kontroll csoport  $n=6$ ; AV shunt csoport  $n=8$ ; átlag  $\pm$  S.E.

\*  $p<0,05$  vs Kontroll csoport; + vs nem-operált oldal; # vs arteria saphena

#### 5.2.4. Arterio-venosus vérminták laboratóriumi vizsgálata

##### 5.2.4.1. Végáz-analízis

A kis mennyiségű vérminták miatt nem tudtuk minden állat esetében elvégezni a végáz paraméterek meghatározását, hiszen a pH,  $pCO_2$  és  $pO_2$  értékek méréséhez hozzávetőlegesen 125  $\mu$ l vérre van szükség. Három esetben sikerült megmérni ezeket a paramétereket:  $pO_2$  adatok enyhén csökkentek a shunt oldalán a nem-operált oldal átlagértékével összehasonlítva (70,26 vs 83,36 Hgmm).

#### 5.2.4.2. Haematologiai paraméterek

A VIII. táblázat foglalja össze a Kontroll és az AV shunt csoport saphena ereiből vett arteriás és venás vérminták egyes haematologiai paramétereit.

A haematologiai paraméterek általánosságban nem mutattak jelentős különbséget. A fehérvérsejtszám a shunt oldalán nagyobb variabilitást mutatott (nagyobb standard deviatio) és az arterio-venosus különbség kisebbnek látszott a nem-operált oldallal összehasonlítva. A thrombocyta szám a shunt oldalon mind az arteriás, mint a venás mintákban kismértékben alacsonyabbnak mutatkozott a nem-operált oldal értékeihez képest (VIII. táblázat).

**VIII. táblázat:** A Kontroll és az AV shunt csoport saphena ereiből vett arteriás és venás vérminták haematologiai paramétereit

| Paraméter                                      | Saphena erek | Kontroll csoport   | AV shunt csoport   |                    |
|------------------------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                                |              |                    | Nem-operált oldal  | Shunt oldal        |
| Fehérvérsejtszám [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ] | Arteria      | $3,28 \pm 0,37$    | $5,88 \pm 0,62$    | $5,90 \pm 1,33$    |
|                                                | Vena         | $8,04 \pm 0,63$    | $6,91 \pm 0,60$    | $5,27 \pm 2,42$    |
| Vörösvérsejtszám [ $\times 10^6/\mu\text{l}$ ] | Arteria      | $7,63 \pm 0,13$    | $7,84 \pm 0,32$    | $7,95 \pm 0,31$    |
|                                                | Vena         | $7,94 \pm 0,1$     | $7,85 \pm 0,45$    | $7,82 \pm 0,68$    |
| Haematocrit [%]                                | Arteria      | $42,85 \pm 0,71$   | $43,35 \pm 1,68$   | $43,04 \pm 1,53$   |
|                                                | Vena         | $44,41 \pm 0,54$   | $45,05 \pm 1,71$   | $43,07 \pm 3,54$   |
| Haemoglobin [g/dl]                             | Arteria      | $12,04 \pm 0,23$   | $12,84 \pm 0,49$   | $12,66 \pm 0,38$   |
|                                                | Vena         | $12,69 \pm 0,22$   | $12,95 \pm 0,44$   | $12,70 \pm 1,11$   |
| Átlagos vörösvérsejt térfogat [fl]             | Arteria      | $56,17 \pm 0,34$   | $54,62 \pm 0,73$   | $54,35 \pm 0,82$   |
|                                                | Vena         | $55,93 \pm 0,36$   | $54,97 \pm 0,72$   | $55,22 \pm 1,45$   |
| Átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom [pg] | Arteria      | $15,79 \pm 0,24$   | $15,44 \pm 0,30$   | $15,89 \pm 0,26$   |
|                                                | Vena         | $15,98 \pm 0,21$   | $15,57 \pm 0,24$   | $15,85 \pm 0,34$   |
| Thrombocyta szám [ $\times 10^3/\mu\text{l}$ ] | Arteria      | $1051,1 \pm 97,17$ | $737,33 \pm 30,63$ | $640,23 \pm 66,63$ |
|                                                | Vena         | $1158,6 \pm 73,52$ | $705,85 \pm 47,65$ | $633,50 \pm 79,72$ |

átlag  $\pm$  S.E.; Kontroll csoport: n=6, AV shunt csoport: n=8

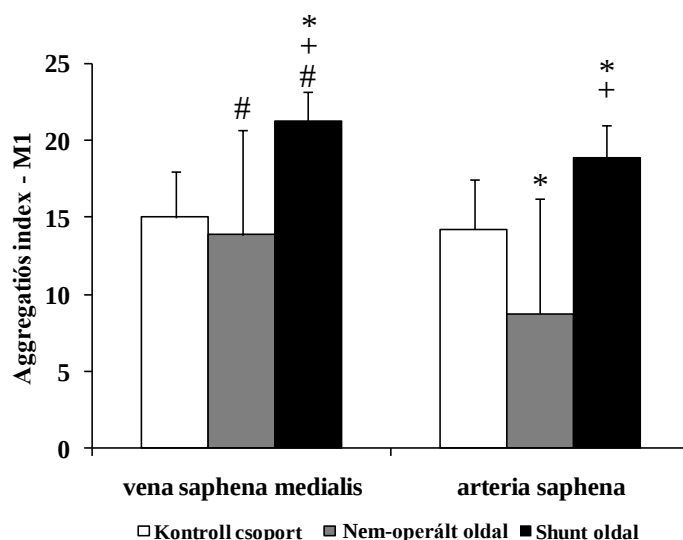
#### 5.2.4.3. Haemorheológiai paraméterek

A 22. ábra a  $3 \text{ s}^{-1}$  sebesség-gradiensnél mért vörösvérsejt aggregációs index (M1) értékeket ábrázolja a Kontroll csoport és az AV shunt csoport nem-operált és shunt oldali arteriás és venás vérmintáiban.

Az AV fistula venás szarában mért aggregációs index értékek szignifikánsan magasabbak voltak ( $21,3 \pm 0,67$ ; átlag  $\pm$  S.E.), összehasonlítva a shunt arteriás szarában ( $18,91 \pm 0,59$ ;  $p=0,017$ ), továbbá a nem-operált oldali venából ( $13,89 \pm 1,64$ ,  $p=0,016$ ) és a Kontroll csoport venából származó minták értékeinél ( $15,03 \pm 0,74$ ;  $p<0,001$ ).

A fistula arteriás szarából származó mintákban az AI értékek ( $18,91 \pm 0,59$ ) szignifikánsan magasabbak voltak a nem-operált oldali arteria ( $8,73 \pm 1,88$ ,  $p=0,023$ ) és a Kontroll csoport arteriás ( $14,21 \pm 0,79$ ;  $p<0,001$ ) értékeihez képest.

A nem-operált oldalon csak az arteriás értékek különböztek a Kontroll csoport értékeitől ( $p=0,015$ ) és itt szignifikáns volt az arterio-venosus különbség is ( $p=0,047$ ).



**22. ábra**

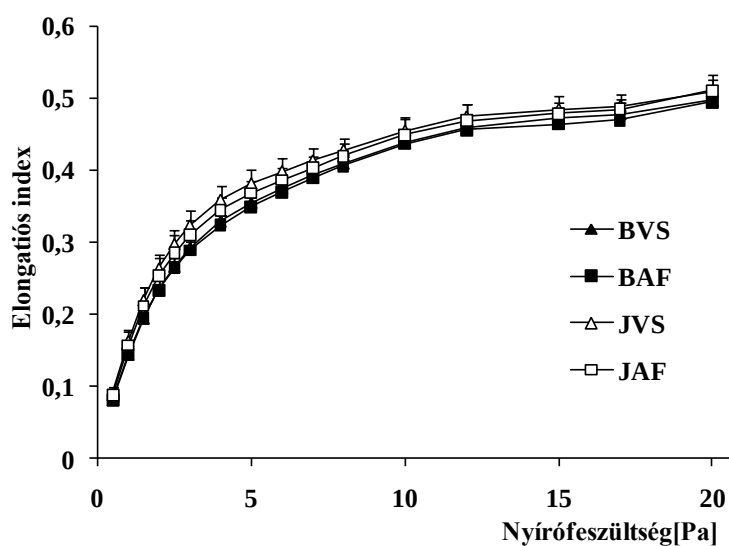
Kontroll és AV shunt csoport vena és arteria saphena M1 aggregációs index értékei

Kontroll csoport  $n=6$ ; AV shunt csoport  $n=8$ ; átlag  $\pm$  S.E.

\*  $p<0,05$  vs Kontroll csoport; + vs nem-operált oldal; # vs arteria saphena

A 23. ábra az AV shunt csoport saphena ereiből származó vérminták vörösvérsejt deformabilitását leíró elongációs index (EI) értékeket mutatja a nyírófeszültség (SS) függvényében.

Az AV shunt oldalán az EI értékek alacsonyabbak voltak és kisebbnek mutatkozott a nem-operált oldalon megfigyelhető arterio-venosus különbség.



**23. ábra**

Elongációs index (EI) értékek a nyírófeszültség (SS [Pa]) függvényében az AV shunt csoport arteria és vena saphena ereiből vett vérmintákban  
n=8, átlag ± S.D.

BVS = bal vena saphena medialis; BAS = bal arteria saphena (shunt oldal)  
JVS = jobb vena saphena medialis; JAS = jobb arteria saphena (nem-operált oldal)

A IX. táblázat foglalja össze az EI-SS görbék összehasonlító adatait. Általánosságban megállapítható, hogy az operált állatok vörösvérsejt deformabilitás értékei rosszabbak voltak a Kontroll csoport adataihoz képest: a 3 Pa nyírófeszültségnél mért EI szignifikánsan alacsonyabb volt a shunt oldali arteriában és venában, valamint a nem-operált oldali arteriában ( $p < 0,001$ ).



Az AV shunt csoportban az  $EI_{\max}$  értékek alacsonyabbak voltak a shunt oldalán, az  $SS_{1/2}$  értékek a shunt és a nem-operált oldali arteriában és vénában is nagyobbak voltak a Kontroll csoport értékeihez képest. A különbség csak a nem-operált oldali arteriában volt szignifikáns ( $p=0,014$ ). A shunt oldal  $SS_{1/2}$  eredményei a Kontroll csoportéhoz képest mind az arteriás, mind a vénás vérmintákban emelkedtek, de nem érték el szignifikáns szintet (arteria:  $p=0,085$ ; vena:  $p=0,07$ ).

**IX. táblázat:** A Kontroll és az AV shunt csoport saphena ereiből vett arteriás és vénás vérminták vörösvérsejt deformabilitását jelző elongatiós index (EI) - nyírófeszültség (SS) görbék összehasonlító paraméterei

| Paraméter       | Saphena erek | Kontroll csoport | AV shunt csoport         |                                  |
|-----------------|--------------|------------------|--------------------------|----------------------------------|
|                 |              |                  | <i>Nem-operált oldal</i> | <i>Shunt oldal</i>               |
| EI, 3 Pa        | Arteria      | $0,342 \pm 0,02$ | $0,305 \pm 0,021$ *      | $0,300 \pm 0,014$ *              |
|                 | Vena         | $0,339 \pm 0,01$ | $0,324 \pm 0,019$ #      | $0,303 \pm 0,009$ * <sup>+</sup> |
| $EI_{\max}$     | Arteria      | $0,560 \pm 0,01$ | $0,561 \pm 0,05$         | $0,468 \pm 0,15$ *               |
|                 | Vena         | $0,556 \pm 0,01$ | $0,547 \pm 0,02$         | $0,451 \pm 0,16$                 |
| $SS_{1/2}$ [Pa] | Arteria      | $2,02 \pm 0,28$  | $2,48 \pm 0,41$ *        | $2,42 \pm 0,60$                  |
|                 | Vena         | $2,07 \pm 0,20$  | $2,24 \pm 0,31$          | $2,45 \pm 0,47$                  |

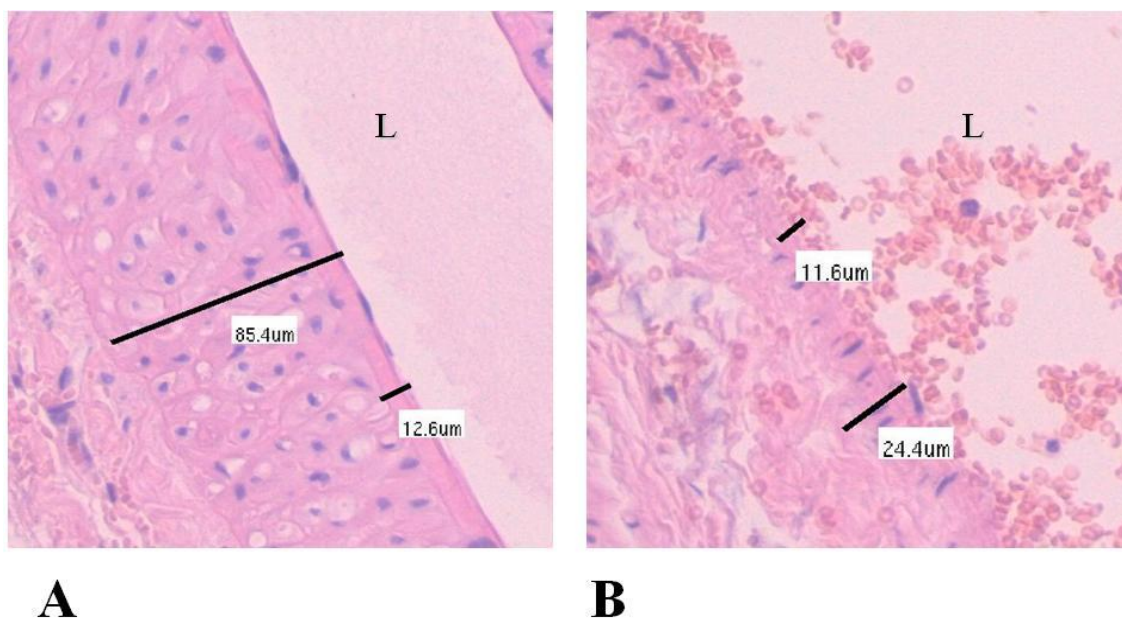
átlag  $\pm$  S.D.; Kontroll csoport: n=6, AV shunt csoport: n=8

EI = elongatiós index,  $EI_{\max}$  = számított maximális EI,  $SS_{1/2}$  = az  $EI_{\max}$  érték feléhez tartozó nyírófeszültség

\*  $p < 0,05$  vs Kontroll csoport, # vs arteria, + vs nem-operált oldal

### 5.2.5. Szöveti vizsgálatok

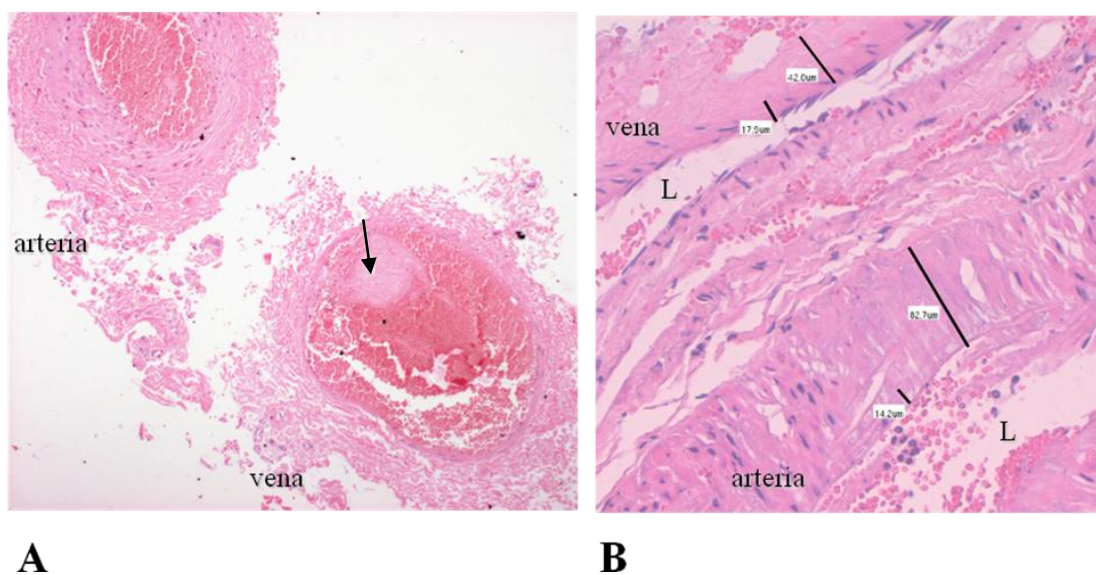
Összehasonlítva a nem-operált oldallal (24. ábra) az AV fistula vénás szárán a vártak megfelelően arterialisatio volt megfigyelhető (25. ábra). A vena kitágult, fala megvastagodott. Van Gieson festéssel jól látható itt, hogy a simaizom elemek és a kötőszövet, különösen a kollagén elemek mennyisége szaporodott fel jelentős mértékben (26. ábra). A shunt oldali vénás szárban négy esetben fixált thrombust találtunk (25. ábra, A).



**24. ábra**

A nem-operált oldali arteria (A) és vena saphena (B) erek falának szövettani képe az intima-media és intima vastagság megjelölésével (μm)

L = érlumen; Haematoxylin-eosin festés, 400x nagyítás

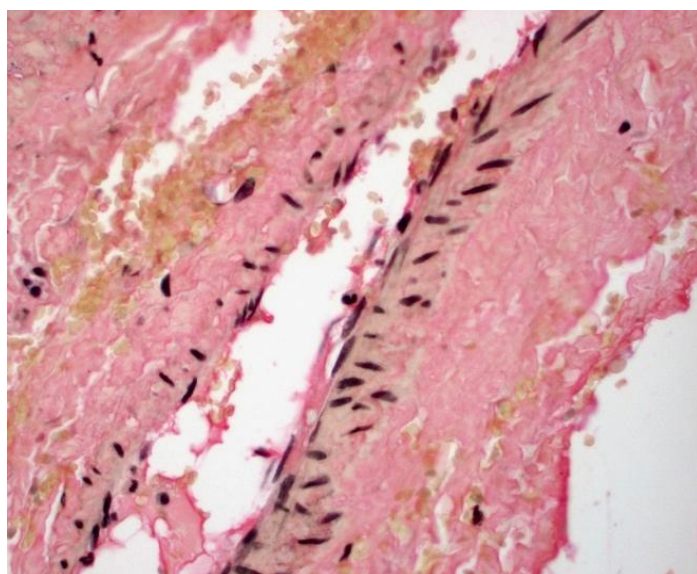


**25. ábra**

A shunt arteriális és vénás szárának keresztmetszeti (A) és hosszanti metszképe (B) az intima-media és intima vastagság (μm) megjelölésével.

A venában fixálódott friss thrombus látható (nyíl).

L = érlumen; Haematoxylin-eosin festés, A: 100x; B:400x nagyítás



### 26. ábra

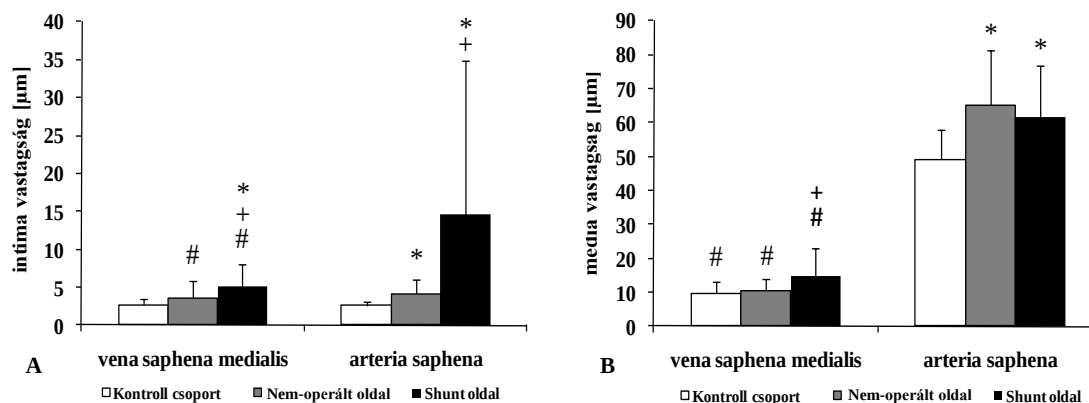
A shunt arteriális és vénás szárának hosszanti metszképe  
A simaizom és a kötőszövet, főként a kollagénrostok felszaporodott mennyisége látható.  
Van Gieson festés, 400x nagyítás

Az AV shunt csoportban a fistula vénás szárán a *media* és az *intima* rétegek is megvastagodtak mind a Kontroll csoport, mind a nem-operált oldali vena értékeivel összehasonlítva (27. és 28. ábra).

A *fistula vénás szárában* mért *intima* réteg szignifikánsan vastagabb volt a nem-operált oldali vénában mért értékekhez ( $3,6 \pm 2,2 \mu\text{m}$ ;  $p=0,006$ ), valamint a Kontroll csoport értékekhez ( $2,69 \pm 0,78 \mu\text{m}$ ;  $p<0,001$ ) képest. Ugyanakkor szignifikánsan vékonyabbnak adódott ( $5,04 \pm 2,99 \mu\text{m}$ ) a shunt arteriális szárában mért értékekhez képest ( $14,55 \pm 20,26 \mu\text{m}$ ;  $p=0,003$ ) (27. ábra, A; 28. ábra).

A *fistula arteriális szárán* a mért *intima* vastagság értékek ( $14,55 \pm 20,26 \mu\text{m}$ ) szignifikánsan magasabbak voltak a nem-operált oldali arteria ( $4,13 \pm 1,92 \mu\text{m}$ ;  $p<0,001$ ) és a Kontroll csoport ( $2,63 \pm 0,56 \mu\text{m}$ ;  $p<0,001$ ) értékeivel összehasonlítva (27. ábra, A; 28. ábra).

A nem-operált oldalon csak az arteriás értékek különböztek a Kontroll csoport értékeitől ( $p=0,009$ ), arterio-venosus különbséget is mutatva ( $p=0,005$ ).



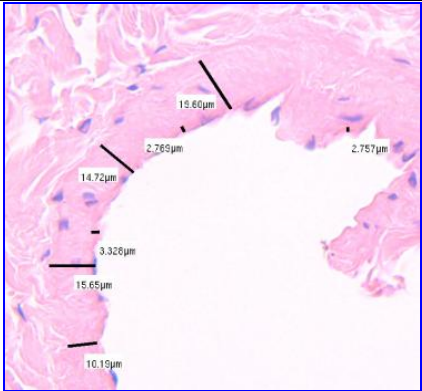
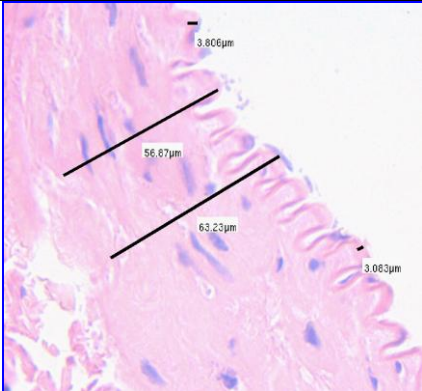
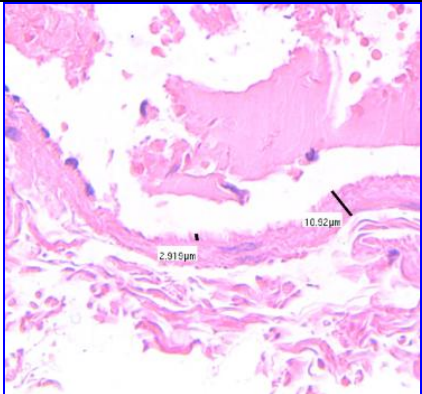
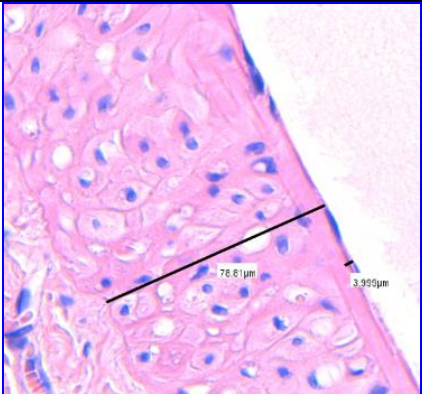
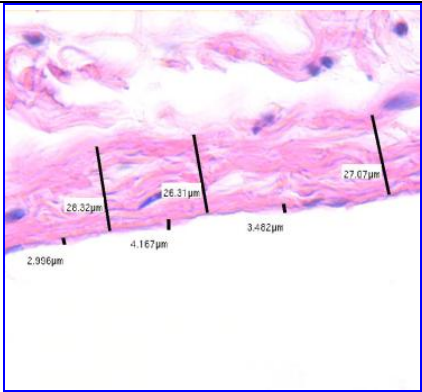
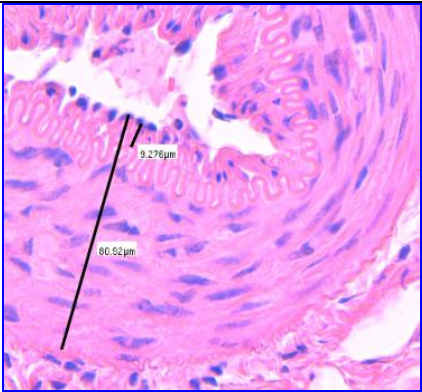
**27. ábra**

Kontroll és AV shunt csoport vena és arteria saphena erei  
intima (A) és media (B) rétegének vastagsága [µm]  
átlag ± S.D., \*  $p < 0,05$  vs Kontroll csoport; + vs nem-operált oldal; # vs arteria saphena

A *fistula venás szárában* mért media réteg ( $14,81 \pm 8 \mu\text{m}$ ) szignifikánsan vastagabb volt a nem-operált oldali venában mért értékekkel ( $10,65 \pm 3,5 \mu\text{m}$ ;  $p=0,002$ ) összehasonlítva (27. ábra, B; 28. ábra).

A Kontroll csoport értékeivel összehasonlítva ( $49,3 \pm 8,45 \mu\text{m}$ ) a *fistula arteriás szárából* vett mintákban a media vastagság ( $61,44 \pm 15,28 \mu\text{m}$ ), valamint a nem-operált oldali media vastagság ( $65,22 \pm 16,26 \mu\text{m}$ ) szignifikánsan nagyobb volt ( $p=0,001$  és  $p < 0,001$ , egyenként) (27. ábra, B; 28. ábra).

A media réteg vastagság tekintetében a vártak megfelelő szignifikáns arterio-venosus különbséget találtuk ( $p < 0,001$ ).

|                  |                   | vena saphena                                                                        | arteria saphena                                                                      |
|------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Kontroll csoport |                   |    |    |
| AV shunt csoport | Nem-operált oldal |   |   |
|                  | Shunt oldal       |  |  |

### 28. ábra

Intima és media falvastagság [ $\mu\text{m}$ ] a Kontroll és AV shunt csoport saphena ereiben  
 átlag  $\pm$  S.D.; Haematoxylin-eosin festés; N: 100x, 400x



## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. A sapheno-saphenosus AV modell kialakítása

Patkányokon művi AV shunt-ök létrehozásához leggyakrabban használt modellek az arteria és vena femoralis között end-to-side vagy side-to-side anastomosisok készítése, vagy AV “loop” kialakítása a venás hypertensio,<sup>20,127</sup> az intima hyperplasia,<sup>75</sup> valamint különböző műtéttechnikai megoldások tanulmányozásához.<sup>86,156,157</sup> Ez az anatómiai lokalizáció a keringést jelentősen megterhelő AV anastomosis jelent, s egyes modell-leírások kifejezetten szívelégtelenség kutatásokhoz ajánlják.<sup>117</sup> Ezért a femoro-femoralis AV anastomosis lokalizáció nem jelent teljes mértékben biztonságos, “ideális” modellt a haemodialysis kezeléseknél alkalmazott művi AV shunt-ök kísérletes tanulmányozásához.

Patkányban a saphena ereken (arteria saphena, vena saphena medialis) készített shunt-ök ugyanakkor kevésbé vizsgáltak.<sup>18,118</sup> Feltételezhetően az itt készített művi AV shunt nem befolyásolja jelentősen a keringést, és alkalmas lehet döntően lokális változások vizsgálatára.

A különböző művi AV fistulákban végbemenő haemodynamikai változások csak részben ismertek,<sup>32,81</sup> és kevés információ áll rendelkezésre a shunt-ök érése során meglévő vagy megváltozó haemorheológiai viszonyokról, különös tekintettel a micro-rheológiai paraméterek, mint a vörösvérsejt deformabilitás és a vörösvérsejt aggregatio<sup>14,136</sup> lokális és szisztémás eltéréseire.

Megvalósításra került patkányokon egy end-to-side sapheno-saphenosus művi AV anastomosis modell, komplex vizsgálati protokollal a fenti kérdések tanulmányozására. A kis feltárásból jól megközelíthető anatómiai lokalizációban lévő arteria saphena és a vena saphena medialis között biztonsággal elkészíthető mikrosebészeti technikával az end-to-side anastomosis. Az anastomosis készítésekor kritikus fontosságú volt a beszájadzási szög (45°) kialakítása, valamint az arteriális és a venás anastomosis szájadék méreteinek arányos létrehozása az átmérő-discrepantia kiküszöbölése miatt.<sup>32,159</sup>

Az anastomosis megvalósításának további kritikus pontja volt a hátsó és elülső fal varratainak elkészítésénél a feszülésmentes geometria megtartása, a készülő anastomosis elfordítása vagy átfordítása nélkül.

E problémakör vonatkozásában számos összehasonlító adat található az irodalomban.<sup>104,105,144</sup> Nakagawa és munkatársai az end-to-side anastomosisok készítésekor a technikailag kritikus jelentőségű hátsó fal biztonságos varratainak elkészítéséhez ajánlanak több megoldást,<sup>104,105</sup> köztük különböző öltésirányok kombinációit, valamint az anastomizálandó ér 90°-os elfordítását.

Modellünkben az első tartóöltés behelyezése után az elülső és hátulsó fal varratainak készítése öltésről öltésre egymással párhuzamosan történt, így nem volt szükség a készülő anastomosis elfordítására, megfeszítésére (4.1.2. fejezet).

Az anastomosis elkészítése után kiemelt fontosságú az átjárhatóság ellenőrzése, amelyet legegyszerűbben a shunt vénás szárának atraumatikus módon való elszorításával kiürülő, majd annak felengedésével újraterelő érszakasz megfigyelésével lehetett kivitelezni (4.3.2. fejezet).

A mikrosebészeti módszerekkel biztonsággal elkészíthető sapheno-saphenosus AV shunt modellt alkalmaztuk kísérleteinkben a shunt-ök morfológiai, funkcionális, microcirculációs és haemorheológiai vizsgálataihoz.

Utóbbi paraméterek -főként a vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregatio-vonatkozásában azonban kevésbé ismertek az arterio-venosus haemorheológiai alapkülönbségek, amelyek feltételezhetően változhatnak a shunt-ök elkészítésével –azok méretétől függően– lokálisan az AV shunt közvetlen környezetében, vagy akár a keringést nagyobb mértékben befolyásoló módon.

## **6.2. Arterio-venosus haemorheologiai különbségek vizsgálata**

Számos módszertani tanulmány beszámol arról, hogy a vérminták oxigenizáltsági állapota befolyásolhatja a laboratóriumi eredményeket, ezért fontos a mintavétel és a mintakezelés körülményeinek standardizálása.<sup>11,51,52,126,145</sup> A vérgáz parciális nyomásokban tapasztalható arterio-venosus különbségek már jól ismertek, a haemorheologiai paraméterek AV különbsége azonban még nem tisztázott.

Állatkísérletek során gyakran van szükség különböző lokalizációjú erekből történő vérvételekre a lokális és szisztémás változások összehasonlító vizsgálataihoz. E kérdéskör különösen az ischaemia-reperfusio, valamint a különböző szervek keringési zavarainak tanulmányozásakor fontos, ahol a haemorheologiai paraméterek változásai informatívak lehetnek.<sup>21,24,44,64,89,110,139</sup> Az eredmények extrapolálhatóságát, összehasonlíthatóságát a laboratóriumi állatfajok közötti, egyre nyilvánvalóbbá és részleteiben egyre inkább ismertté váló haemorheologiai különbségek is meghatározzák.<sup>106-108,133,151</sup>

Ismert, hogy a vörösvérsejt deformabilitást és vörösvérsejt aggregációt mikrokörnyezeti tényezők, az osmolaritás, a pH,<sup>74,149</sup> valamint a haemoglobin molekulák oxigenizáltsági állapota befolyásolják. Az oxigén telítettségi állapotban bekövetkező változások hatással vannak számos vörösvérsejt funkcióra és morfológiai tulajdonságra,<sup>10,33,103,145</sup> befolyásolhatják a nitrogén-oxid scavenger folyamatokat,<sup>6</sup> amelyek a vörösvérsejt deformabilitás modulációjában is szerepet játszanak.<sup>23</sup>

Uyuklu és munkatársai kimutatták, hogy oxigenizált humán vörösvérsejtek szignifikánsan alacsonyabb aggregációs index és magasabb elongációs index értékeket mutattak összehasonlítva a deoxigenizált sejtek adataival.<sup>145</sup> A deoxigenizáció biztosításához 100%-os nitrogén incubatiót használtak. Eredményeik szerint a haemoglobin oxigenizáció a vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregatio mérésekor szignifikáns változásokat



eredményezhetnek, ezért a minta oxigén telítettségének standardizálása javíthatja a mérések pontosságát, és az adatok biztonságos összehasonlíthatóságát.<sup>11,145</sup>

Kísérleteinkben patkányok aorta abdominalisából és vena cava caudalisából vett vérminták vizsgálatakor a haematologiai paraméterek közül a fehérvérsejtszám és a haematocrit vonatkozásában találtunk arterio-venosus (aorto-cavalis) különbségeket.

A tanszéken végzett korábbi laboratóriumi mérések során is megfigyelhető volt, hogy a vérminták különböző helyekről történő vétele során a fehérvérsejtszám és a haematocrit értékek jelentős arterio-venosus különbséget mutathatnak. A kísérletünkben talált szembetűnő különbség magyarázatához hozzátartozhat, hogy az általunk használt Sysmex F-800-as haematologiai automata a rágsálók vérmintáiban a fehérvérsejtszám apertura impedancia elven történő meghatározásakor nagyobb szórást adhat a sejtek méretbeli különbségei miatt.

Technikai ok lehet továbbá, hogy a mintavételek során előbb a vena cava caudalisból vettük a vért, és ezt követően pungáltuk az aorta abdominalis-t, számolva azzal a lehetőséggel, hogy a szúrt csatornából meginduló, esetlegesen nehezen csillapítható nagy artériás vérzés jelentősen befolyásolhatja a vénás mintavétel eredményét, esetlegesen lehetetlenné teszi azt. Feltételezhető, hogy a vena cava caudalis-ból vett vérmennyiség is befolyásolhatta a fehérvérsejtek számbeli eloszlását a közvetlen utána az aorta abdominalis-ból vett vérmintákban. Az adatok és a lehetséges technikai okok megerősítik a megfelelő mintavételi standardizálás fontosságát.

A haemorheologiai paraméterek közül a vörösvérsejt deformabilitás nem mutatott számottevő arterio-venosus (aorto-cavalis) különbséget, de magasabb nyírófeszültség értékeknél (10, 20 Pa) szignifikánsan magasabb elongációs index volt mérhető a vena cava caudalis-ból származó vérmintákban. Az aggregációs index tekintetében az aortából származó vérminták mutattak magasabb értékeket.

A tanszék korábbi, ischaemia-reperfúziós kísérletes sebészeti modelljeiben a haematologiai és haemorheologiai paraméterek lokális és szisztémás változásainak vizsgálata során a vörösvérsejt deformabilitás és vörösvérsejt aggregatio arterio-venosus különbségeire utaló adatokat már találtak.<sup>24,44,110,139</sup> E kísérleti modellek kontroll illetve alapértékeiben különböző mértékben látszottak arterio-venosus különbségek.

Sertés modellben (cerebralis hyper- és hypoperfusio vizsgálata) filtrációs technikával mért vörösvérsejt deformabilitás mérsékelt, nem szignifikáns különbséget mutatott az arteria femoralis és a vena femoralis erekből származó vérmintákban, ahol a venás minták kismértékben nagyobb vörösvérsejt-transzit időt, azaz kismértékben rosszabb deformabilitást mutattak.<sup>110</sup>

Beagle kutyákon kialakított modellben (Báron manőver vizsgálata) a vörösvérsejt aggregációs értékek magasabbak voltak az arteriás (arteria femoralis), mint a venás vérmintában (vena jugularis externa), ahol inkább a haematocrit és a fehérvérsejtszám értékek emelkedtek.<sup>44</sup>

Patkányokban kismértékű, de nem szignifikáns arterio-venosus különbség volt tapasztalható az arteria és vena femoralisból származó vérminták haematocrit és fehérvérsejtszám értékeiben.<sup>139</sup>

Más munkacsoportok adataiból is lehet következtetéseket levonni haemorheologiai arterio-venosus különbségekre.

Kayar és munkatársai nem találtak jelentős AV különbséget az arteria carotisból és a vena femoralisból vett vérminták vizsgálatakor a vörösvérsejt deformabilitásban (LORCA ektacytometer) és a vörösvérsejt aggregációban (photometriás aggregometer) patkány hátsó végtag ischaemia-reperfúziós kísérletükben.<sup>64</sup>

Ugyanakkor Son és munkatársai jelentős AV különbséget írnak le: a vörösvérsejt deformabilitás (slit flow ektacytometer) alacsonyabb elongációs index értékeket mutatott patkány arteriás vérmintákban.<sup>133</sup>

Az eredmények azt mutatják, hogy az AV haemorheologiai különbségek összetettek, kevésbé tisztázottak, meghatározásuk metodikafüggő és jelentősen befolyásolják a mintavételi-mintakezelési körülmények. Utóbbiak pontosítása, standardizálása ezért is szükséges,<sup>11</sup> és sajnos nem mindegyik közleményben kerül pontosításra.

A haemorheologiai paraméterek arterio-venosus különbségeinek értékelésekor figyelembe kell venni azt a tényt, hogy a keringés különböző szakaszain nagymértékben eltérő áramlási tényezők uralkodnak és haemorheologiai szempontból egy nagyből vett vérminta nem tükrözi a mikroerekben lévő áramlási viszonyokat.

A haematocrit vonatkozásában az arterio-venosus különbség a keringés nagy részén ugyan jól megfigyelhető,<sup>91,93</sup> de a microvascularis haematocrit jóval alacsonyabb, mint a nagy erekben és igen nagy változékonyságot mutat.<sup>21,82,83,120,122</sup>

A Fåhræus-effektus és a fázisszeparáció a mikrokeringés területén a haematocrit értékek nagymértékű különbözőségét alakítja ki.<sup>45,120,122</sup> Ezért az *in vivo* haemorheologiai profilt nem lehet csak a nagyobb erekből vett vérminták vizsgálatával megállapítani.<sup>16,158</sup>

A bemutatott kísérletben a vizsgálataink korlátját a kontrollált oxigenizációs és deoxigenizációs rendszer hiánya jelentette. A haematologiai és aggregációs vizsgálatok esetében mérés technikából adódóan nem tudtuk elkerülni a minták levegővel való érintkezését. A kapott adatok ezért azt is sugallhatják, hogy nemcsak a haemoglobin oxigenizáltsági állapota járulhat hozzá az arterio-venosus különbségekhez.

A vörösvérsejt aggregációs méréseket 5 és 10 secundumos üzemmódban végeztük fénytranszmissziós elven működő aggregometerrel.<sup>128</sup> A teljes aggregációs folyamat (35-40 secundum feletti) vizsgálata további értékes információkat nyújthatna.<sup>11,52</sup>

Összegzésképpen elmondható, hogy a slit-flow ektacytometerrel mért vörösvérsejt deformabilitás és a fénytranszmissziós elven működő aggregometerrel mért vörösvérsejt aggregatio patkány aorta abdominalis-ból és vena cava caudalis-ból nyert vérmintákban nem azonos. Ezek az adatok is alátámasztják azt az ajánlást, hogy a kísérletek módszertani standardizálása és a kontroll mérések megfelelő tervezése szükséges a kapott eredmények biztonságos értékeléséhez.

Az *in vivo* arterio-venosus haemorheologiai különbségek pontosabb megismerésére további kísérletek szükségesek újabb vizsgálati módszerek és a micro-rheologiai paraméterek kismértékű változásait is megbízhatóan kimutató mérőműszerek alkalmazásával.

### **6.3. Sapheno-saphenosus AV shunt-ök komplex morphologiai, haemodynamikai és haemorheologiai vizsgálata**

Az AV fistulák élettana, érése (4-6 hét), arterialisatio és neointima kialakulása széles körben tanulmányozott.<sup>29,56,75,80,116,124,132</sup> Az arterialisatio során a shunt venájának falában a simaizom elemek száma felszaporodik, neointima képződés megy végbe.<sup>56,116</sup>

Az intima proliferációja a vénafal arterializálódási folyamatának részjelensége. A vena dilatálódik, az intima és media réteg megvastagodik.<sup>56,116</sup> Ultrastructuralis vizsgálatok bizonyították az extracellularis matrix elemeinek (kollagén, elastin, proteoglycanok) mennyiségi növekedését a simaizmok körül.<sup>29,80,124</sup> Az intima proliferáció szerves és fontos része a shunt-ök érésének, aminek végeredményeként a vena alkalmassá válik a haemodialysis kezelésekhez. A túlzott mértékű neointima képződés azonban stenosiszt okozhat, ezáltal rontva a haemorheologiai viszonyokat a shunt területén.

A shunt-ök életében az intima hyperplasia és az érfal meszesedése következtében thromboticus szövődmények jelenhetnek meg.<sup>29,80,124</sup> A művi AV shunt-ök functionális

zavarainak kialakulásában jelentős tényezők az endothelialis dysfunctio és a fibroproliferatív folyamatok révén megjelenő stenosis.<sup>84,125</sup>

Az intima hyperplasia az anastomizált erek meghatározott területén fordul elő a haemodynamikai tényezők, lokális áramlási viszonyok és nyíróerő-profil által alakítva.<sup>32,127</sup> A megfelelő shunt geometria ezért is fontos tényező a shunt működése, érése és functionális állapota szempontjából.<sup>32,54,81</sup>

A haemodynamikai tényezők vizsgálata során bebizonyították, hogy a 45°-ban visszafelé hajló graft esetében a legkisebb az érfalra irányuló nyírófeszültség idő-átlagolt ingadozása.<sup>32,81</sup> Modellünkben is ezt a geometriát alkalmaztuk.

A klinikumban a biztonságos vérnyeréshez érett AV shunt szükséges, ami a haemodialysis kezelés során lehetővé teszi az ismételt tübevezetést.<sup>1,46,84,125</sup>

Az érett shunt-ök vizsgálatára kísérletes modellünkben az állatokat a 8-12. postoperativ hétig követtük, amely időszak biztosította a shunt maturációs folyamatainak lezajlását.<sup>68,75,116</sup> Számos tanulmány bizonyította, hogy a maturatio időtartama során a shunt-ök átjárhatósága változhat különböző mértékű stenosis, áramlási profil-változás vagy teljes elzáródás miatt. Az átjárhatóság zavarai megjelenhetnek közvetlenül az anastomosis elkészítése után, vagy azt követően akár néhány órával, 24 órával és 7 nappal a műtét után is. Ismert továbbá a thrombotisált erek 3 héten belüli recanalisatiója is patkánymodellben.<sup>57,141,159</sup>

A kísérletes modellünkben elegendő időt kívántunk biztosítani a shunt-ök érésére, kompenzált keringési viszonyainak kialakulására.

Langer és munkatársai ultrahangos functionális és morphometriai elemzésekkel vizsgálták patkányban a femoro-femoralis end-to-side AV anastomosisok vénás szárában bekövetkező változásokat az 1., 2., 3., 6., 12. és 20. postoperativ héten.<sup>75</sup> Eredményeik azt mutatták, hogy az áramlási sebesség maximális növekedése, és a vena dilatatio 2 hét után stabil volt, a 3. és 12. hét között ezek a paraméterek további lényeges változásokat már nem

mutattak. Az intima-media vastagság a 3. postoperatív hétig növekedett és ezután változatlan maradt.<sup>75</sup>

Kísérleteinkben a 8. és 12. hét között végzett vizsgálatok feltételezésünket igazolták, hogy ebben az időszakban már nem volt várható további változás az érátmérő, a falvastagság és az áramlási sebesség értékekben. Azt tapasztaltuk, hogy a vizsgált postoperatív periódusra az érátmérők a shunt oldalán megnövekedtek, a shunt arteriális és vénás szára közel azonos átmérőjű lett. Szövettani vizsgálatokkal a dilatált venafal arterialisálódása volt látható. Irodalmi adatokkal megegyezően mind az intima, mind a media réteg megvastagodott a kollagén és simaizom elemek felszaporodása következtében.<sup>29,80,116,124</sup>

A véráramlási profilt számos tényező határozza meg (érgeometria, áramlási nyomásviszonyok, áramlási sebesség, vérviszkozitás), ezért céljaink között szerepeltek a vér arteriális és vénás rheológiai tulajdonságainak, áramlási sebességének és az érintett végtag microcirculációjának vizsgálatai.

Azt tapasztaltuk, hogy a comb medialis részén a shunt feletti bőr microcirculációját leíró laser Doppleres szöveti áramlásmérés BFU értékei enyhén fokozódtak, míg az ipsilateralis talp bőrének területén kismértékben csökkentek a nem-operált, contralateralis oldalhoz, valamint az ép kontroll értékekhez képest.

A saphena ereken (arteria saphena, vena saphena medialis) végzett direkt véráramlás mérés a shunt oldalán fokozódott áramlási sebességet és csak kismértékű arterio-venosus különbséget mutatott a nem-műtött oldali és az ép kontroll értékekhez képest, ahol az arterio-venosus áramlási sebesség-különbség jól mérhető volt.

A keringő vér viszkozitását számos tényező befolyásolja (2.3.2.1. fejezet), amelyek között kiemelt fontosságú a vörösvérsejt deformabilitás és a vörösvérsejt aggregatio.<sup>14,136,143</sup>

A kevésbé ismert arterio-venosus haemorheológiai különbségek feltételezhetően módosulhatnak az AV shunt kialakításával. A bemutatott alap haemorheológiai aorto-cavalis

különbségek vizsgálata tükrében is azt tapasztaluk, hogy a művi AV shunt arteriás és vénás szárából származó vérminták microrheologiai paraméterei romlottak az alap- és a kontroll arterio-venosus értékekhez képest.

Az eredmények azt mutatták, hogy (I) az erythrocyta aggregációs index értékek emelkedettek voltak a vena saphena medialis-ból származó vérmintákban az arteria saphena értékeivel összehasonlítva; (II) a shunt oldalán az aggregációs index értékek emelkedtek, nagyobb mértékben a vénás vérmintákban, csökkenő arterio-venosus különbséget mutatva; (III) a vörösvérsejt deformabilitás szignifikáns mértékű arterio-venosus különbsége a shunt oldalán eltűnt, alacsonyabb elongációs index értékeket mutatva.

A vörösvérsejtek aggregációs tulajdonságait plasmaticus (macromolecula-összetétel, főként fibrinogén koncentráció) és cellularis paraméterek (sejtalak, glycocalyx ultrastructuralis tulajdonságai, membrán mechanikai jellemzők, deformabilitás) összessége határozzák meg. A sejttérfogat/felszín arány, a sejt haemoglobin koncentrációja és oxigén telítettségi foka, a cytoskeleton és membrán saját viszkozitása a vörösvérsejt deformabilitás fő meghatározói.<sup>14,136,143</sup> A jelentkező arterio-venosus és a shunt közelében jelentkező micro-rheologiai különbségek magyarázata összetett, nehezen írható le egy-egy befolyásoló tényező vizsgálatával. A lehetséges magyarázat magában foglalja az erythrocyták oxigenizáltságát, a lokális pH- és osmolaritásbeli mikrokörnyezeti változásokat, az esetleges mechanikus tényezőket.<sup>10,14,33,149</sup> Nem zárható ki továbbá a vörösvérsejtek mechanikus károsodása sem, amelynek következtében deformabilitásuk csökkenhet.<sup>60</sup>

A haematologiai paraméterekben mutatkozó kismértékű és nem szignifikáns lokális változások feltételezhetően a shunt keringés következtében a vérsejtek eloszlásának különbözőségére vezethető vissza. Ezek tisztázására is további vizsgálatok szükségesek.

A károsodott rheologiai tényezők –csökkent vörösvérsejt deformabilitás és fokozottabb vörösvérsejt aggregatio, megnövekedett haematocrit– a kis erekben további

áramlási profil-változásokat okozhatnak, megváltoztatva az endothel felszínén a nyíróerő eloszlását,<sup>54,81</sup> amely hatással bír az endothelialis functióra.<sup>14,17</sup>

Összegzésképpen elmondható, hogy a bemutatott sapheno-saphenosus end-to-side művi AV shunt modell mikrosebészeti módszerekkel *biztonságosan elkészíthető*, anatómiai lokalizációját tekintve *könnyű hozzáférhetőséget biztosít*, a *szisztémás keringést nem terheli meg*. Kimutattuk a sapheno-saphenosus érett művi AV shunt-ök vonatkozásában, hogy a *véráramlási és morphologiai tényezők* mellett a *micro-rheologiai paraméterek* is megváltoznak, amelyek nemcsak a shunt területén, hanem a microcirculatio meghatározásában is fontos tényezők.

Kísérleteink további vizsgálatok alapját adhatják a *shunt-ök érését befolyásoló tényezők* és a *szövődménylehetőségek elkerülésének vizsgálataira*, amelyek a klinikai gyakorlat számára fontos információt adhatnak. A *lokális és szisztémás haemorheologiai viszonyok* részletesebb megismerése az endothelialis functióban, valamint a microcirculatio területén létrejövő változások további tanulmányozása szempontjából fontos.



## 7. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Megvalósítottunk egy új, mikrosebészeti módszerekkel biztonságosan elkészíthető, anatómiai lokalizációját tekintve könnyű hozzáférhetőséget biztosító és a szisztémás keringést jelentősen nem megterhelő end-to-side művi sapheno-saphenosus AV shunt modellt patkányokon a shunt-ök morphologiai, mikrokeringési és a kevésbé tanulmányozott haemorheologiai változások vizsgálatára.
2. Az AV shunt létrehozásával várhatóan megváltozó, eddig kevésbé ismert haemorheologiai alap arterio-venosus (aorto-cavalis) különbségek vizsgálata során új eredményként megállapítottuk, hogy patkányokon a vörösvérsejt deformabilitást leíró elongációs index értékek kismértékben alacsonyabbak, a vörösvérsejt aggregációs index értékek magasabbak az arteriás oldalon (aorta abdominalis) a vénás oldalhoz viszonyítva (vena cava caudalis).
3. Az általunk megvalósított end-to-side művi sapheno-saphenosus AV shunt kismértékű változást okozott a shunt oldali comb és talp bőrnek szöveti microcirculációs értékeiben a nem-operált oldali, valamint az ép kontroll állatok mikrokeringési értékeihez képest. Haemodynamikai paraméterek tükrében csak lokális különbségek mutatkoztak, az AV shunt oldalán fokozottabb áramlási sebességgel és alacsonyabb arterio-venosus különbséggel.
4. Új eredményként megállapítható, hogy az AV shunt területéről vett arteriás és vénás vérminták vörösvérsejt deformabilitását leíró elongációs index paraméterei alacsonyabbak voltak a nem-operált oldali és az ép állatokból származó értékekhez képest, csökkenő arterio-venosus különbséget mutatva. A vörösvérsejt aggregációs index értékek a shunt oldalán mind az arteria saphena-ban, mind a vena saphena medialis-ban magasabbak voltak a nem-operált oldali, valamint az ép kontroll értékekhez képest is, főként a vénás oldalon.

5. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan kimutattuk morphologiai és szövettani vizsgálatokkal, hogy az AV anastomosis mindkét szára dilatálódott (a lumen átmérője megnőtt) a shunt érése során. A shunt arteriás és venás szárán egyaránt az érfal intima és media rétegeinek megvastagodása volt megfigyelhető a simaizom sejtek és kollagénrostok szaporodásával. Új megállapításunk, hogy az arteriás oldalon az intima réteg vastagság-növekedése, a venás oldalon főként a media réteg megvastagodása nagyobb mértékű.
6. Összegzésképpen az eredményeink kísérleti adatokat szolgáltatnak az arterio-venosus shunt-ök morphologiai és véráramlási paramétereinek tanulmányozásához. A megvalósított end-to-side művi sapheno-saphenosus AV shunt modell további kutatások alapját képezheti a klinikai szempontból fontos kérdések megválaszolására a shunt-ök érését befolyásoló tényezők és szövődmenylehetőségek elkerülésének vizsgálataira, valamint a lokális és szisztémás haemorheologiai viszonyok részletesebb tanulmányozására.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

A művi arterio-venosus (AV) shunt-ök érését és functionalis állapotát számos tényező befolyásolja. Ezek vizsgálatára számos kísérletes modell ismert patkányokon, leggyakoribb lokalizációként a femoro-femoralis művi AV shunt-ök formájában, azonban e modellek jelentős része a szisztémás keringést megterheli. A shunt-ök vizsgálatára ritkán használt saphena erek (a. saphena, v. saphena medialis) könnyű hozzáférhetőségük révén lehetőséget biztosíthatnak a shunt-ök érésének tanulmányozására, microcirculációs, haemodynamikai, morphologiai vizsgálatok mellett a shunt-ök vonatkozásában kevésbé ismert haemorheologiai változások tanulmányozására. E cél érdekében kidolgoztunk egy end-to-side sapheno-saphenosus művi AV shunt modellt patkányokon.

A shunt kialakításával feltételezhetően megváltozó arterio-venosus haemorheologiai alapkülönbségeket vizsgálva azt találtuk, hogy patkányokban az aorta abdominalis-ból vett vérmintákban a vörösvérsejt deformabilitást leíró elongációs index kismértékben alacsonyabb, az aggregációs index magasabb a vena cava caudalis-ból származó mintákhoz képest.

A kialakított end-to-side művi sapheno-saphenosus AV shunt kismértékű változást okozott a shunt oldali comb és talp bőrének szöveti microcirculációs értékeiben. A haemodynamikai paraméterekben csak lokális különbségek mutatkoztak. Az AV shunt területéről vett arteriális és vénás vérminták vörösvérsejt deformabilitását leíró elongációs index paraméterei alacsonyabbak voltak a nem-operált oldali és az ép kontroll értékekhez képest, csökkenő arterio-venosus különbséget mutatva. A vörösvérsejt aggregációs index értékek a shunt oldalán mind az a. saphena-ban, mind a v. saphena medialis-ban magasabbak voltak.

A morphologiai és szövettani vizsgálatokkal kimutatható volt, hogy az AV anastomosis mindkét szára dilatálódott a shunt érése során, amely a 8. postoperatív hétre megfigyelhető volt. Szövettanilag a shunt arteriális és vénás szárán egyaránt az érfal intima és media rétegeinek megvastagodása volt megfigyelhető.

A kialakított end-to-side művi sapheno-saphenosus AV shunt mikrosebészeti módszerekkel biztonságosan elkészíthető, anatómiai lokalizációját tekintve könnyű hozzáférhetőséget biztosít, a szisztémás keringést nem terheli meg jelentősen. Kísérleteink további kutatások alapját adhatják a shunt-ök érését befolyásoló tényezők és a szövődménylehetőségek elkerülésének vizsgálatára, amelyek a klinikai gyakorlat számára fontos információt adhatnak. A lokális és szisztémás haemorheologiai viszonyok részletesebb megismerése az endothelialis funkcióban, valamint a microcirculatio területén létrejövő változások további tanulmányozása szempontjából fontos.

## SUMMARY

The artificial arterio-venous (AV) shunt maturation and functional state are influenced by several factors. For the examination of these factors many experimental model are known on rats, most frequently as femoro-femoral artificial AV shunts. However, significant part of these shunts cause circulatory disturbances, even cardiac failure. Saphenous vessels (saphenous artery, medial saphenous vein) are rarely used for shunt examination. However, because of their easy access they would provide good possibility to study shunt maturation, microcirculation, hemodynamical, morphological examinations and concerning the shunts, the less known hemorheological changes. For studying these questions, we aimed to perform an end-to-side sapheno-saphenous artificial AV shunt model in rats.

During the examination of arterio-venous hemorheological base differences –which supposedly change after performing an AV shunt– we found that rats' red blood cell deformability slightly decreased and erythrocyte aggregation index increased in blood samples obtained from the abdominal aorta, compared to caudal caval vein blood samples.

The performed end-to-side artificial sapheno-saphenous AV shunt caused slightly changes in the microcirculation values of shunt-side thigh and paw skin, and only local differences in the hemodynamical parameters. Erythrocyte elongation index parameters decreased in arterial and venous blood samples taken from the AV shunt, compared to the non-operated side and healthy control values, showing a decreasing arterio-venous difference. Erythrocyte aggregation index values were increased at the shunt side both in saphenous artery and medial saphenous vein.

It was demonstrable with morphological and histological examinations that both legs of the AV anastomosis dilated during shunt maturation that became visible by the 8<sup>th</sup> postoperative week. Histologically, it was noticed both on the arterial and venous legs of the shunt that the intima and media layer of the vessel wall significantly thickened.

The presented end-to-side artificial sapheno-saphenous AV shunt model can be safely performed using microsurgical techniques. By its anatomical localization it provides easy access and does not influence the systemic circulation markedly. Our experiments may give base for further investigations of clinically important issues, such as influencing factors of the shunt maturation, prevention of complications and shunt failure. More detailed investigation of local and systemic hemorheological changes has importance in studying alterations of endothelial function and microcirculatory parameters.

## 9. IRODALOMJEGYZÉK

### 9.1. Hivatkozott közlemények

1. Acsády Gy, Nemes A. Az érsebészet tankönyve. Budapest: Medicina Rt; 2001. pp. 237-238.
2. Akan M, Cakir B, Akoz T. Increasing vessel diameter with the open Y technique for diameter discrepancy. *J Reconstr Microsurg* 2004. 20. 651-657.
3. Akoh JA. Dialysis access: Past, present and future. In: Akoh JA, Hakim NS. (eds.) *Dialysis Access: Current Practice*. Imperial College Press, London 2001. pp. 1-22.
4. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: Problems and solutions. *Kidney Int* 2002. 62. 1109-1124.
5. Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007. 2. 786-800.
6. Azarov I, Huang KT, Basu S, Gladwin MT, Hogg N, Kim-Shapiro DB. Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation. *J Biol Chem* 2005. 280. 39024-39032.
7. Baig K, Fields RC, Gaca J, Hanish S, Milton LG, Koch WJ, Lawson JH. A porcine model of intimal-medial hyperplasia in polytetrafluoroethylene arterio-venous grafts. *J Vasc Access* 2003. 4. 111-117.
8. Ballard JL. Surgical anatomy for hemodialysis access. In: Wilson SE. (ed.) *Vascular Access: Principles and Practice*. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2010. pp. 23-30.
9. Barnes RW. Hemodynamics for the vascular surgeon. *Arch Surg* 1980. 115. 216-223.
10. Barvitenko NN, Adragna NC, Weber RE. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance. *Cell Physiol Biochem* 2005. 15. 1-18.
11. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, Liao F, Hardeman MR, Jung F, Meiselman HJ, Nash G, Németh N, Neu B, Sandhagen B, Shin S, Thurston G, Wautier JL. International Expert Panel for Standardization of Hemorheological Methods, New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009. 42. 75-97.
12. Baskurt OK, Hardeman MR, Uyuklu M, Ulker P, Cengiz M, Németh N, Shin S, Alexy T, Meiselman HJ. Parameterization of red blood cell elongation index - shear stress curves obtained by ektacytometry. *Scan J Clin Lab Inv* 2009. 69. 777-788.
13. Baskurt OK, Meiselman HJ. Analyzing shear stress-elongation index curves: comparison of two approaches to simplify data presentation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004. 31. 23-30.
14. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemostas* 2003. 29. 435-450.
15. Baskurt OK, Meiselman HJ. Cellular determinants of low shear blood viscosity. *Biorheology* 1997. 34. 235-247.
16. Baskurt OK, Meiselman HJ. In vivo hemorheology. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. pp. 322-338.
17. Baskurt OK. In vivo correlates of altered blood rheology. *Biorheology* 2008. 45. 629-638.
18. Beier JP, Horch RE, Arkudas A, Polykandriotis E, Bleiziffer O, Adamek E, Hess A, Kneser U. De novo generation of axially vascularized tissue in a large animal model. *Microsurgery* 2009. 29. 42-51.

19. Berardinelli L. Grafts and graft materials as vascular substitutes for haemodialysis access construction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006. 32. 203-211.
20. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008. 47. 183-192.
21. Bishop JJ, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: A review of recent studies. *Biorheology* 2001. 38. 263-274.
22. Bogár L. Diagnosztika. In: Bernát SI, Pongrácz E. (szerk.) *A klinikai haemorheologia alapjai*. Kornétás Kiadó, Budapest 1999. pp. 33-50.
23. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003. 284. H1577-H1584.
24. Bráth E, Németh N, Kiss F, Sajtos E, Hevér T, Mátyás L, Toth L, Mikó I, Furka I. Changes of micro-rheological properties of local and systemic blood after mesenterial ischemia-reperfusion in the rat. *Microsurgery* 2010. 30. 321-326.
25. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: Ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997. 4. 329-340.
26. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwicz BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966. 275. 1089-1092.
27. Briers JD, Richards G, He XW. Capillary blood flow monitoring using laser speckle contrast analysis (LASCA). *J Biomed Opt* 1999. 4. 164-175.
28. Briers JD. Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiol Meas* 2001. 22. R35-R66.
29. Castier Y, Lehoux S, Hu Y, Foteinos G, Tedgui A, Xu Q. Characterization of neointima lesions associated with arteriovenous fistulas in a mouse model. *Kidney Int* 2006. 70. 315-320.
30. Cavadas PC, Vera-Sempere FJ. Prefabrication of a vascularized nerve graft by vessel implantation: Preliminary report of an experimental model. *Microsurgery* 1994. 15. 877-881.
31. Chan CY, Chen YS, Ma MC, Chen CF. Remodeling of experimental arteriovenous fistula with increased matrix metalloproteinase expression in rats. *J Vasc Surg* 2007. 45. 804-811.
32. Chua LP, Zhang JM, Yu SC, Ghista DN, Tan YS. Numerical study on the pulsatile flow characteristics of proximal anastomotic models. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2005. 219. 361-379.
33. Cicha I, Suzuki Y, Tateishi N, Maeda N. Changes of RBC aggregation in oxygenation-deoxygenation: pH dependency and cell morphology. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2003. 284. H2335-H2342.
34. Cokelet GR, Meiselman HJ. Macro- and micro-rheological properties of blood. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. pp. 45-71.
35. Copley AL. The history of clinical hemorheology. *Clin Hemorheol* 1985. 5. 765-811.
36. Dagher F, Gelber R, Ramos E, Sadler J. The use of basilic vein and brachial artery as an AV fistula for long term hemodialysis. *J Surg Res* 1976. 20. 373-376.
37. Dix FP, Khan Y, Al-Khaffaf H. The brachial artery-basilic vein arterio-venous fistula in vascular access for haemodialysis - A review paper. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006. 31. 70-79.

38. Drukker W. Haemodialysis: A gistorical review. In: Maher JF (ed), Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1989. pp. 21-49.
39. Hernandez T, Saudan P, Berney T, Merminod T, Bednarkiewicz M, Martin PY. Risk factors for early failure of native arteriovenous fistulas. *Nephron Clin Pract* 2005. 101. 39-44.
40. Evans EA, LaCelle PL. Intrinsic material properties of erythrocyte membrane indicated by mechanical analysis of deformation. *Blood* 1975. 45. 29-43.
41. Fan F, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol* 1980. 238. H545-H552.
42. Feldman HI, Held PJ, Hutchinson JT, Stoiber E, Hartigan MF, Berlin SA. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993. 43. 1091-1096.
43. Fischer-Colbrie W, Clyne N, Jogenstrand T, Takolander R. The effect of erythropoietin treatment on arteriovenous haemodialysis fistula/graft: A prospective study with colour flow Doppler ultrasonography. *Eur J Vasc Surg* 1994. 8. 346-350.
44. Furka A, Németh N, Gulyás A, Bráth E, Pető K, Takács EI, Furka I, Sápy P, Mikó I. Hemorheological changes caused by intermittent Pringle (Baron) maneuver in experimental beagle canine model. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008. 40. 177-189.
45. Gaehtgens P. Flow of blood through narrow capillaries: Rheological mechanisms determining capillary hematocrit and apparent viscosity. *Biorheology* 1980. 17. 183-189.
46. Gibbons CP. Primary vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006. 31. 523-529.
47. Gordon IL. Physiology of the arteriovenous fistula. In: Wilson SE (ed), Vascular Access: Principles and Practice. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2010. pp. 31-41.
48. Hai J, Ding M, Guo Z, Wang B. A new rat model of chronic cerebral hypoperfusion associated with arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2002. 97. 1198-1202.
49. Hai J, Lin Q, Deng DF, Pan QG, Ding MX. The pre-treatment effect on brain injury during restoration of normal perfusion pressure with hemodilution in a new rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Neurol Res* 2007. 29. 583-587.
50. Hakim NS. Arteriovenous fistulas. In: Akoh JA, Hakim NS (eds), Dialysis Access: Current Practice. Imperial College Press, London 2001. pp. 169-180.
51. Hardeman MR, Dobbe JGG, Ince C. The laser-assisted optical rotational cell analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001. 25. 1-11.
52. Hardeman MR, Goedhart RPT, Shin S. Methods in Hemorheology. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds), Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. pp. 242-266.
53. Heine GH, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Is AV fistula patency associated with angiotensin-converting enzyme (ACE) polymorphism and ACE inhibitor intake? *Am J Nephrol* 2004. 24. 461-468.
54. Heise M, Schmidt S, Krüger U, Rückert R, Rösler S, Neuhaus P, Settmacher U. Flow pattern and shear stress distribution of distal end-to-side anastomoses. A comparison of the instantaneous velocity fields obtained by particle image velocimetry. *J Biomech* 2004. 37. 1043-1051.
55. Holloway GA, Watkins DW. Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. *J Invest Dermatol* 1977. 69. 306-309.
56. Holman E. The physiology of an arteriovenous fistula. *Arch Surg* 1923. 7. 64-82.
57. Hui KC, Zhang F, Shaw WW, Taylor A, Komorowska-Timek E, Lineaweaver WC. Assessment of the patency of microvascular venous anastomosis. *J Reconstr Microsurg* 2002. 18. 111-114.

58. Huijbregts HJT, Bots ML, Wittens CHA, Schrama YC, Moll FL, Blankestijn PJ. Hemodialysis arteriovenous fistula patency revisited: Results of a prospective, multicenter initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008. 3. 714-719.
59. Janzen J, Mickley V. Insufficient arterio-venous fistulae in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2007. 25. 151-154.
60. Kamenewa MV, Antaki JF. Mechanical trauma to blood. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. pp. 206-227.
61. Karunanyaka A, Tu J, Watling A, Storer KP, Windsor A, Stoodley MA. Endothelial molecular changes in a rodent model of arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 2008. 109. 1165-1172.
62. Katkó M, Kiss I, Kárpáti I, Kádár A, Mátyus J, Csongrádi E, Posta J, Paragh G, Balla J, Kovacs B, Varga Z. Relationship between serum nickel and homocystein concentration in hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2008. 124. 195-205.
63. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin JH, Fiore LD, Ganz MB, Goldfarb DS, Peduzzi PN; Veterans Affairs Cooperative Study Group on Hemodialysis Access Graft Thrombosis. Randomised controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003. 14. 2313-2321.
64. Kayar E, Mat F, Meiselman HJ, Baskurt OK. Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Biorheology* 2001. 38. 405-414.
65. Kneser U, Polykandriotis E, Ohnolz J, Heidner K, Grabinger L, Euler S, Amann KU, Hess A, Brune K, Greil P, Sturzl M, Horch RE. Engineering of vascularized transplantable bone tissues: Induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop. *Tissue Eng* 2006. 12. 1721-1731.
66. Kobuchi Y, Tadanao I, Ogiwara A. A model for rouleaux pattern formation of red blood cells. *J Theor Biol* 1988. 130. 129-145.
67. Kohler TR, Kirkman TR, Kraiss LW, Zierler BK, Clowes AW. Increased blood flow inhibits neointimal hyperplasia in endothelialized vascular grafts. *Circ Res* 1991. 69. 1557-1565.
68. Kohler TR, Toleikis PM, Gravett DM, Avelar RL. Inhibition of neointimal hyperplasia in a sheep model of dialysis access failure with the bioabsorbable Vascular Wrap paclitaxel-eluting mesh. *J Vasc Surg* 2007. 45. 1029-1037.
69. Kojima T, Miyachi S, Sahara Y, Nakai K, Okamoto T, Hattori K, Kobayashi N, Hattori K, Negoro M, Yoshida J. The relationship between venous hypertension and expression of vascular endothelial growth factor: Hemodynamic and immunohistochemical examinations in a rat venous hypertension model. *Surg Neurol* 2007. 68. 277-284.
70. Kolff WJ, Berk HTJ. The artificial kidney: A dialyzer with a great area. *Acta Med Scand* 1944. 117. 121-123.
71. Kolossváry E, Farkas K, Stella P, Farsang Cs. A bőr mikrokeringésének vizsgálata diabetes mellitusban, lézer-Doppler vizsgálóeljárással. *Lege Art Med* 2003. 13. 282-287.
72. Konner K. History of vascular access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005. 20. 2629-2635.
73. Krishnamoorthy M, Roy-Chaudhury P, Wang Y, Sinha Roy A, Zhang J, Khoury S, Munda R, Banerjee R. Measurement of hemodynamic and anatomic parameters in a swine arteriovenous fistula model. *J Vasc Access* 2008. 9. 28-34.
74. Kuzman D, Znidarcic T, Gros M, Vrhovec S, Svetina S, Zeks B. Effect of pH on red blood cell deformability. *Pflug Arch - Eur J Physiol* 2000. 440. R193-R194.
75. Langer S, Heiss C, Paulus N, Bektas N, Mommertz G, Rowinska Z, Westenfeld R, Jacobs MJ, Fries M, Koepfel TA, European Vascular Center Aachen-Maastricht.



- Functional and structural response of arterialized femoral veins in a rodent AV fistula model. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24. 2201-2206.
76. Lawton MT, Jacobowitz R, Spetzler RF. Redefined role of angiogenesis in the pathogenesis of dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1997. 87. 267-274.
  77. Lawton MT, Stewart CL, Wulfstat AA, Derugin N, Hashimoto T, Young WL. The transgenic arteriovenous fistula in the rat: An experimental model of gene therapy for brain arteriovenous malformations. *Neurosurg* 2004. 54. 1463-1471.
  78. Lei M, Archie J, Kleinstreuer C. Computational design of a bypass graft that minimizes wall shear stress gradients in the region of the distal anastomosis. *J Vasc Surg* 1997. 25. 637-646.
  79. LeSar CJ, Merrick HW, Smith MR. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic haemodialysis vascular access. *J Am Coll Surg* 1999. 189. 73-79.
  80. Li L, Terry CM, Blumenthal DK, Kuji T, Masaki T, Kwan BC, Zhuplatov I, Leypoldt JK, Cheung AK. Cellular and morphological changes during neointimal hyperplasia development in a porcine arteriovenous graft model. *Nephrol Dial Transplant* 2007. 22. 3139-3146.
  81. Liepsch D, Pallotti G, Coli L, Donati G, Losinno F, Freyrie A, Stefoni S. Fluidodynamic evaluation of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *J Vasc Access* 2003. 4. 92-97.
  82. Lipowsky HH, Cram LE, Justice W, Eppihimer MJ. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability. *Microvasc Res* 1993. 46. 43-64.
  83. Lipowsky HH. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 2005. 12. 5-15.
  84. Mackrell PJ, Cull DL, Carsten CG III. Hemodialysis access: Placement and management of complications. In: Hallett JW Jr, Mills JL, Earnshaw JJ, Reekers JA (eds), *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery*. St. Louis: Mosby; 2004. pp. 361-390.
  85. Malik J, Tuka V, Kasalova Z, Chytilova E, Slavikova M, Clagett P, Davidson I, Dolmatch B, Nichols D, Gallieni M. Understanding the dialysis access steal syndrome. A review of the etiologies, diagnosis, prevention and treatment strategies. *J Vasc Access* 2008. 9. 155-166.
  86. Manasseri B, Cuccia G, Moimas S, D'Alcontres FS, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Squadrito F, Geuna S, Pattarini L, Zentilin L, Collesi C, Puligadda U, Giacca M, Colonna MR. Microsurgical arteriovenous loops and biological templates: A novel in vivo chamber for tissue engineering. *Microsurg* 2007. 27. 623-629.
  87. Martino MA, Vogel KM, O'Brien SP, Kerstein MD. Erythropoietin therapy improves graft patency with no increased incidence of thrombosis or thrombophlebitis. *J Am Coll Surg* 1998. 187. 616-619.
  88. Matjas L, Sipka R, Storz LW. Angioskopie beim In-situ-Bypass. *Acta Chir Austriaca* 1993. 25. 322-325.
  89. Mchedlishvili G, Lobjanidze I, Momtselidze N, Bolokadze N, Varazashvili M, Shakarishvili R. About spread of local cerebral hemorheological disorders to whole body in critical care patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004. 31. 129-138.
  90. Mchedlishvili G, Maeda N. Blood flow structure related to red cell flow: A determinant of blood fluidity in narrow microvessels. *Jap J Physiol* 2001. 51. 19-30.
  91. Mchedlishvili G, Varazashvili M, Gobejishvili L. Local RBC aggregation disturbing blood fluidity and causing stasis in microvessels. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002. 26. 99-106.

92. Mchedlishvili G, Varazashvili M, Kumsishvili T, Lobjanidze I. Regional hematocrit changes related to blood flow conditions in the arterial bed. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003. 29. 71-79.
93. Mchedlishvili G, Varazashvili M. Changes in blood flow: Hematocrit relationship in larger blood vessels. *Biorheology* 1986. 23. 385-393.
94. McKay CB, Linderkamp O, Meiselman HJ. Fåhræus and Fåhræus-Lindqvist effects for neonatal and adult red blood cell suspensions. *Pediatr Res* 1993. 34. 538-543.
95. Meininger GA, Davis MJ. Cellular mechanisms involved in the vascular myogenic response. *Am J Physiol* 1992. 263. H647-H659.
96. Meiselman HJ. Red blood cell role in RBC aggregation: 1963-1993 and beyond. *Clin Hemorheol* 1993. 13. 575-592.
97. Mendes RR, Farber MA, Marston WA, Dinwiddie LC, Keagy BA, Burnham SJ. Prediction of wrist arteriovenous fistula maturation with preoperative vein mapping with ultrasonography. *J Vasc Surg* 2002. 36. 460-463.
98. Merrill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969. 49. 863-888.
99. Mian R, Morrison WA, Hurley JV, Penington AJ, Romeo R, Tanaka Y, Knight KR. Formation of new tissue from an arteriovenous loop in the absence of added extracellular matrix. *Tissue Eng* 2000. 6. 595-603.
100. Misra S, Fu AA, Anderson JL, Sethi S, Glockner JF, McKusick MA, Bjarnason H, Woodrum DA, Mukhopadhyay D. The rat femoral arteriovenous fistula model: Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 at the venous stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 2008. 19. 587-94.
101. Misra S, Fu AA, Puggioni A, Karimi KM, Mandrekar JN, Glockner JF, Juncos LA, Anwer B, McGuire AM, Mukhopadhyay D. Increased shear stress with upregulation of VEGF-A and its receptors and MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in venous stenosis of hemodialysis grafts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008. 294. H2219-2230.
102. Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties and shape. *Semin Hematol* 1983. 20. 225-242.
103. Mohandas N, Shohet SB. The role of membrane associated enzymes in regulation of erythrocyte shape and deformability. *Clin Hematol* 1981. 10. 223-237.
104. Nakagawa M, Inoue K, Iida T, Asano T. A modified technique of end-to-side microvascular anastomosis for the posterior wall. *J Reconstr Microsurg* 2008. 24. 475-478.
105. Nakagawa M, Nakamatsu S, Kyano S, Koizumi T, Katsaragi Y. Three procedures of interrupted suture for posterior wall in end-to-side microvascular venous anastomosis. Presentation - 1st International Meeting of Microsurgical Societies and 10th Congress of the European Federation of Societies for Microsurgery, Genova, May 20-22, 2010.
106. Németh N, Alexy T, Furka A, Baskurt OK, Meiselman HJ, Furka I, Mikó I. Inter-species differences in hematocrit to blood viscosity ratio. *Biorheology* 2009. 46. 155-165.
107. Németh N, Baskurt OK, Meiselman HJ, Furka I, Mikó I. Hemorheological measurements in experimental animals: Further consideration of cell size - pore size relations in filtrometry. *Korea-Aust Rheol J* 2009. 21. 155-160.
108. Németh N, Baskurt OK, Meiselman HJ, Kiss F, Uyuklu M, Hevér T, Sajtos E, Kenyeres P, Tóth K, Furka I, Mikó I. Storage of laboratory animal blood samples causes hemorheological alterations: Inter-species differences and the effects of duration and temperature. *Korea-Aust Rheol J* 2009. 21. 127-133.

109. Németh N. Haemorheológiai faktorok és a microcirculatio vizsgálata kísérletes végtagi ischaemia-reperfúziós modelleken. Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés, Debreceni Egyetem, 2003.
110. Németh N, Soukup J, Menzel M, Henze D, Clausen T, Rieger A, Holz C, Scharf A, Hanisch F, Furka I, Mikó I. Cerebral hyper- and hypoperfusion and its local and systemic hemorheological effects in a porcine model. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006. 35. 59-65.
111. Neu B, Meiselman HJ. Depletion-mediated red blood cell aggregation in polymer solutions. *Biophys J* 2002. 83. 2482-2490.
112. Neu B, Sowemimo-Coker SO, Meiselman HJ. Cell-cell affinity of senescent human erythrocytes. *Biophys J* 2003. 85. 75-84.
113. Noori N, Scherer R, Perktold K, Czerny M, Karner G, Trubel M, Polterauer P, Schima H. Blood flow in distal end-to-side anastomoses with PTFE and a venous patch: Results of an in vitro flow visualisation study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999. 18. 191-200.
114. Obeid AN, Barnett NJ, Dougherty G, Ward G. A critical review of laser Doppler Flowmetry. *J Med Eng Technol* 1990. 14. 178-181.
115. Odland MD, Kelly PH, Ney AL, Andersen RC, Bubrick MP. Management of dialysis-associated steal syndrome complicating upper extremity arterio-venous fistulas: Use of intraoperative digital photoplethysmography. *Surgery* 1991. 110. 664-669.
116. Owens ML, Bower RW. Physiology of arterio-venous fistulas. In: Wilson SE, Owens ML. (eds.) *Vascular Access Surgery*. Year Book Medical Publishers, Chicago 1980. pp. 101-114.
117. Ozek C, Zhang F, Lineaweaver WC, Chin BT, Eiman T, Newlin L, Buncke HJ. A new heart failure model in rat by an end-to-side femoral vessel anastomosis. *Cardiovasc Res* 1998. 37. 236-238.
118. Ozek C, Zhang F, Lineaweaver WC, Chin BT, Newlin L, Eiman T, Buncke HJ. Arterialization of the venous system in a rat lower limb model. *Br J Plast Surg* 1997. 50. 402-407.
119. Pascarella L, Lulic D, Penn AH, Alsaigh T, Lee J, Shin H, Kapur V, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008. 35. 102-110.
120. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. *Ann Rev Fluid Mech* 2005. 37. 43-69.
121. Popesko P, Rajtova V, Horák J. A colour atlas of the anatomy of small laboratory animals. Wolfe Publishing Ltd., London, 1992.
122. Pries AR, Secomb TW. Rheology of the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003. 29. 143-148.
123. Qin F, Dardik H, Pangilinan A, Robinson J, Chuy J, Wengerter K. Remodeling and suppression of intimal hyperplasia of vascular grafts with a distal arteriovenous fistula in a rat model. *J Vasc Surg* 2001. 34. 701-706.
124. Ramacciotti E, Galego SJ, Gomes M, Goldenberg S, De Oliveira Gomes P, Pinto Ortiz J. Fistula size and hemodynamics: An experimental model in canine femoral arteriovenous fistulas. *J Vasc Access* 2007. 8. 33-43.
125. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, Goodkin DA, Akiba T, Akizawa T, Saito A, Young EW, Port FK. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003. 63. 323-330.
126. Rusch P, Hermann T, Geyssant A, Vasselon C, Healy JC. Influence of oxygen tensions, intracellular enzymes and hematological factors on RBC filterability. *Biorheology* 1981. 18. 493-508.

127. Schachner T, Laufer G, Bonatti J. In vivo (animal) models of vein graft disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006. 30. 451-463.
128. Schmid-Schönbein H, Malotta H, Striesow F. Erythrocyte aggregation: Causes, consequences and methods for assessment. *Tijdschr NVKC* 1990. 15. 88-97.
129. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME. Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: Double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002. 13. 184-190.
130. Scholz H. Der Adäquate AV-Gefäßzugang für Hämodialyse. Impra Medica GmbH, München, 2002.
131. Shin S, Ku Y, Park MS, Suh JS. Slit-flow ektacytometry: Laser diffraction in a slit rheometer. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2005. 65. 6-13.
132. Sivanesan S, How TV, Bakran A. Characterizing flow distributions in AV fistulae for hemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 1998. 13. 3108-3110.
133. Son KH, Lim CH, Song EJ, Sun K, Son HS, Lee SH. Inter-species hemorheologic differences in arterial and venous blood. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010. 44. 27-33.
134. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus JM, Haakim RM. Antiplatelet therapy in graft thrombosis: Results of a prospective randomised double blind study. *Kidney Int* 1994. 45. 1477-1483.
135. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 1975. 254. 56-58.
136. Stolz JF, Singh M, Riha P. Hemorheology in Practice. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 1999. pp. 15-27.
137. Storer K, Tu J, Karunanayaka A, Smee R, Short R, Thorpe P, Stoodley M. Coadministration of low-dose lipopolysaccharide and soluble tissue factor induces thrombosis after radiosurgery in an animal arteriovenous malformation model. *Neurosurg* 2007. 61. 604-611.
138. Szeberin Z, Bíró G, Sótónyi P, Soós P, Százados M, Árkossy O, Berta K, Acsády Gy. Proximális radio-cephalikus autológ fistulák szerepe a haemodialízis-kezelés biztosításában. *Magy Seb* 2006. 59. 421-428.
139. Szokoly M, Németh N, Hamar J, Furka I, Mikó I. Early systemic effects of hind limb ischemia-reperfusion on hemodynamics and acid-base balance in the rat. *Microsurgery* 2006. 26. 585-589.
140. Tasbas BA, Yenidunya S, Hosaka Y, Morohoshi T. Arteriovenous fistula and bone healing: Experimental study in the rat. *J Reconstr Microsurg* 2003. 19. 395-400.
141. Tonken HP, Zhang F, Yim KK, Gencosmanoglu R, Sudekum AE, Campagna-Pinto D, Newlin L, Buncke HJ, Lineaweaver WC. Experimental microvenous thrombosis following anastomosis with a knotted suture. *Microsurgery* 1995. 16. 98-102.
142. Tordoir JH, Rooyens P, Dammers R, van der Sande FM, de Haan M, Yo TI. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003. 18. 378-383.
143. Tóth K, Juricskai I. Rheologiai alapfogalmak. In: Bernát SI, Pongrácz E (szerk), A klinikai haemorheologia alapjai. Kornétás Kiadó, Budapest 1999. pp. 13-24.
144. Trubel W, Schima H, Czerny M, Perktold K, Schimek MG, Polterauer P. Experimental comparison of four methods of end-to-side anastomosis with expanded polytetrafluoroethylene. *Br J Surg* 2004. 91. 159-167.
145. Uyuklu M, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of hemoglobin oxygenation level on red blood cell deformability and aggregation parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009. 41. 179-188.

146. van Bemmelen SP, van Papendrecht AAH, Hodde KC, Klopper PJ. A study of valve incompetence that developed in an experimental model of venous hypertension. *Arch Surg* 1986. 121. 1048-1052.
147. van der Linden J, Lameris TW, van den Meiracker AH, de Smet AAFA, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA. Forearm venous distensibility predicts successful arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2006. 47. 1013-1019.
148. Voormolen HJE, Jahrome AK, Lambertus W, Moll LF, Mali PW, Blankestijn JP. Nonmaturation of arm arteriovenous fistules for hemodialysis access: A systematic review of risk factors and results of early treatment. *J Vasc Surg* 2009. 49. 1325-1336.
149. Weed RI, La Celle PL, Merrill EW. Metabolic dependence of red blood cell deformability. *J Clin Invest* 1969. 48. 795-809.
150. Whitmore RL. The dynamics of the circulation. In: Whitmore RL (ed), *Rheology of the circulation*. Pergamon Press, Oxford, UK, 1968. 62-108.
151. Windberger U, Baskurt OK. Comparative hemorheology. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands, 2007. pp. 267-285.
152. Wolowczyk L, Williams AJ, Donovan KL, Gibbons CP. The snuffbox arterio-venous fistula for vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000. 19. 70-76.
153. Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996. 12. 207-213.
154. Yang HT, Bowles DK, Terjung RL, Laughlin HM. Femoral artery-vein shunt steals collateral flow and promotes collateral arteriogenesis. *FASEB J* 2008. 22. 1147.2-2.
155. Yassari R, Sayama T, Jahromi BS, Aihara Y, Stoodley M, Macdonald RL. Angiographic, hemodynamic and histological characterization of an arteriovenous fistula in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 2004. 146. 495-504.
156. Yenidunya MO, Yenidunya S, Suse T, Tosa Y, Hosaka Y, Morohoshi T. Different types of arteriovenous anastomoses between femoral artery and vein distal to the island groin flap. *J Reconstr Microsurg* 2002. 18. 301-308.
157. Yenidunya MO, Yilmaz S. Arteriovenous fistula and skin flaps. *J Reconstr Microsurg* 1999. 15. 555-562.
158. Yilmaz F, Gundogdu MY. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. *Korea-Aust Rheol J* 2008. 20. 197-211.
159. Zhang F, Oliva A, Kao SD, Newlin L, Buncke HJ. Microvascular vein-graft patency in the rat model. *J Reconstr Microsurg* 1994. 10. 223-227.

### **9.2. Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények**

1. **Hevér T**, Kiss F, Sajtos E, Mátyás L, Németh N. Are there arterio-venous differences of blood micro-rheological variables in laboratory rats? Korea-Aust Rheol J 2010. 22. 59-64. **IF: 0,965**
2. **Hevér T**, Németh N, Bráth E, Tóth L, Kiss F, Sajtos E, Mátyás L, Szaszko J, Drimba L, Peitl B, Csiki Z, Mikó I, Furka I. Morphological, hemodynamical and hemorheological changes of mature artificial saphenous arterio-venous shunts in the rat model. Microsurgery 2010. 30. 649-656. **IF: 1,244**

**Összesített impakt faktor: 2,209**

### **9.3. Egyéb az értekezés témájával nem összefüggő in extenso közlemények**

3. Soltész P, Veres K, Csípő I, Tumpek J, Laczik R, **Hevér T**, Szodoray P, Szegedi Gy. Autoantitestek szerepe az atherosclerosis folyamatában. Metabolizmus 2008. 6. 57-59.
4. Németh N, Baskurt OK, Meiselman HJ, Kiss F, Uyuklu M, **Hevér T**, Sajtos E, Kenyeres P, Tóth K, Furka I, Mikó I. Storage of laboratory animal blood samples causes hemorheological alterations: Inter-species differences and the effects of duration and temperature. Korea-Aust Rheol J 2009. 21. 127-133. **IF: 0,965**
5. Bráth E, Németh N, Kiss F, Sajtos E, **Hevér T**, Mátyás L, Tóth L, Mikó I, Furka I. Changes of local and systemic hemorheological properties in intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat model. Microsurgery 2010. 30. 321-326. **IF: 1,244**
6. Sajtos E, Németh N, Kiss F, Bráth E, Pető K, **Hevér T**, Mátyás L, Furka I, Mikó I. Application of leukocyte antisedimentation rate calculation in investigation of spleen salvaging experimental surgical techniques. Clin Hemorheol Microcirc 2010. 45. 289-294. **IF: 1,780**
7. Kiss F, Sajtos E, **Hevér T**, Németh N. The power of slit-flow ektacytometry measurements for testing normal and heat treated red blood cells using various viscosity media in laboratory animals. Korea-Aust Rheol J 2010. 22. 81-86. **IF: 0,965**
8. Uyuklu M, Cengiz M, Ulker P, **Hevér T**, Tripette J, Connes P, Németh N, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation. Clin Hemorheol Microcirc 2009. 41. 269-278. **IF: 1,780**

**Összesített impakt faktor: 6,734**

**Kumulatív impakt faktor: 8,943**

Iktatószám: DEENKÉTK /11/2011.  
Tételszám:  
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Dr. Hevér Tímea

Neptun kód: JGGTFG

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### **A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények**

1. **Hevér T**, Németh N, Bráth E, Tóth L, Kiss F, Sajtos E, et al.: Morphological, hemodynamical and hemorheological changes of mature artificial saphenous arterio-venous shunts in the rat model. *Microsurgery*. 30 (8), 649-56, 2010

IF: 1.244 (2009)

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/111640>

<http://dx.doi.org/10.1002/micr.20784>

2. **Hevér T**, Kiss F, Sajtos E, Mátyás L, Németh N: Are there arterio-venous differences of blood micro-rheological variables in laboratory rats? *Korea-Aust Rheol J*. 22 (1), 59-64, 2010

IF: 0.965 (2009)

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/111639>

### **További közlemények**

3. Sajtos E, Németh N, Kiss F, Bráth E, Pető K, **Hevér T**, et al.: Application of leukocyte antisedimentation rate calculation in investigation of spleen salvaging experimental surgical techniques. *Clin Hemorheol Microcirc*. 45, 289-94, 2010

IF: 1.78 (2009)

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/97975>

<http://dx.doi.org/10.3233/CH-2010-1308>

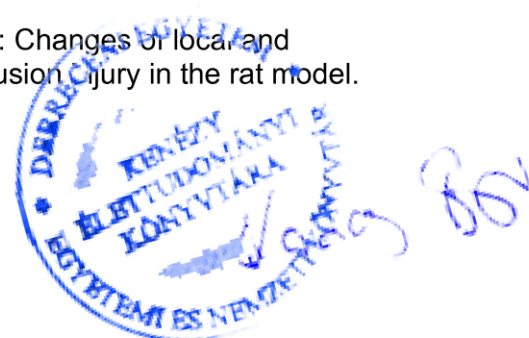
4. Bráth E, Németh N, Kiss F, Sajtos E, **Hevér T**, Mátyás L, et al.: Changes of local and systemic hemorheological properties in intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat model. *Microsurgery*. 30 (4), 321-6, 2010

IF: 1.244 (2009)

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/95920>

<http://dx.doi.org/10.1002/micr.20707>



5. Kiss F, Sajtos E, **Hevér T**, Németh N: The power of slit-flow ektacytometry measurements for testing normal and heat treated red blood cells using various viscosity media in laboratory animals. *Korea-Aust Rheol J.* 22 (1), 81-6, 2010

IF: 0.965 (2009)

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/93666>

<http://www.rheology.or.kr/pdf/KR22-01-0001.pdf>

6. Uyuklu M, Cengiz M, Ulker P, **Hevér T**, Tripette J, Connes P, et al.: Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 41 (4), 269-78, 2009

IF: 1.78

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/93354>

<http://dx.doi.org/10.3233/CH-2009-1178>

7. Németh N, Baskurt OK, Meiselman HJ, Kiss F, Uyuklu M, **Hevér T**, et al.: Storage of laboratory animal blood samples causes hemorheological alterations : inter-species differences and the effects of duration and temperature. *Korea-Aust Rheol J.* 21 (2), 127-33, 2009

IF: 0.965

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/93286>

<http://www.rheology.or.kr/pdf/127-133%20%286.Nemeth%29.pdf>

8. Soltész P, Veres K, Csípő I, Tumpek J, Laczik R, **Hevér T**, et al.: Autoantitestek mechanizmusok szerepe az atheroszklerózis folyamatában. *Metabolizmus.* 6 (2), 57-9, 2008

Full Text:

<http://hdl.handle.net/2437/88302>

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.01.17





## TÁRGYSZAVAK

|                             |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| művi arterio-venosus shunt  | artificial arterio-venous shunt |
| állatkísérletes modellek    | experimental animal models      |
| sapheno-saphenosus shunt    | sapheno-saphenous shunt         |
| érfal morphologia           | vascular wall morphology        |
| microcirculatio             | microcirculation                |
| haemodynamica               | hemodynamics                    |
| haemorheologia              | hemorheology                    |
| vörösvérsejt aggregatio     | red blood cell aggregation      |
| vörösvérsejt deformabilitás | red blood cell deformability    |
| arterio-venosus különbség   | arterio-venous difference       |

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ph.D. ösztöndíjasként a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Sebészeti Műtéttani Tanszékén eltöltött időben végzett kutatómunkám során kapott segítségért tartozom köszönettel.

Hálás szívvel mondok köszönetet a Tanszék vezetőjének, *Prof. Dr. Mikó Irénnek*, aki megteremtette a lehetőséget, hogy kutatómunkámat végezhessem, s bizalmával, támogatásával, tanácsaival segítette kutató- és oktatómunkámat.

Köszönetemet fejezem ki *Prof. Dr. Furka Istvánnak*, aki nagy szakmai tapasztalatával adott útmutatást. Professzor Úr személyesen vezetett be a mikrosebészet rejtelmeibe, mind a kutatás, mind az oktatás területén.

Külön köszönet illeti *Dr. Németh Norbert* egyetemi adjunktus Urat, Témavezetőmet, aki lehetőséget teremtett a különböző laboratóriumi mérőmódszerek elsajátítására, segítette kezdeti bizonytalan lépteimet, szakmailag, emberileg támaszom volt.

Köszönet illeti *Dr. Pető Katalin* Adjunktusnőt és *Dr. Bráth Endre* tanársegéd Urat, akik munkám során szakmai-baráti segítséget nyújtottak.

Hálás köszönet illeti Ph.D. hallgató társaimat, *Dr. Mátyás Lilit*, *Dr. Sajtos Erikát*, *Dr. Kiss Ferencet*, akik a laboratóriumi mérések során nyújtottak segítséget.

Köszönöm *Prof. Dr. Sótonyi Péter* egyetemi tanár Úrnak (Szent István Egyetem), *Dr. Keserű Péter* egyetemi főállatorvosnak és *Gyüre Lászlónak* az állatanatómiai tájékozódásban nyújtott segítségüket.

Kollaborációban nyújtott segítségét köszönöm *Dr. Csiki Zoltán* egyetemi docens Úrnak (DE OEC Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika), *Dr. Peitl Barna* egyetemi adjunktus Úrnak, *Dr. Szaszko Jánosnak*, *Dr. Drimba Lászlónak* (DE OEC Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet), valamint *Dr. Tóth László* egyetemi tanársegéd Úrnak (DE OEC Patológiai Intézet).

Köszönöm *Prof. Dr. Balla József* egyetemi tanár Úrnak (DE OEC Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék), *Dr. Kosztyu Lászlónak*, *Dr. Olvasztó Sándor* klinikai főorvos Úrnak (DE OEC Sebészeti Intézet, Érsebészeti Tanszék) szakmai támogatását.

Köszönet illeti a Magyar Haemorheologiai Társaság elnökét, *Prof. Dr. Bogár Lajos* egyetemi tanár Urat és *Dr. Lantos János* egyetemi docens, valamint *Oguz K. Baskurt* professzor Urat (Department of Physiology, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Antalya, Törökország) szakmai tanácsaikért.

Köszönöm *P. Kárpáti Kázmér OFM* és *P. Hován Ágoston OFM* biztatását, támogatását.

Végül, de nem utolsó sorban, hálás szívvel köszönöm *szüleimnek* támogató, áldozatos szeretetüket, segítségüket, türelmüket, mellyel biztosították a nyugodt háttérrel tanulmányaimhoz. Nincs szó, mely kifejezhetné irántuk érzett hálámat és szeretetemet.

## **FÜGGELÉK**

**Az értekezés alapját képező *in extenso* közlemények másolata**