

EGYETEMI DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS

Az intracraniális hemodinamika és a Willis-kör morfológiai jelentősége a carotis rekonstrukciós műtéteinél

Dr. Orosz László

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



**DEBRECENI EGYETEM
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2014**

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi összefoglalás	6
2.1. Az vérelletásának szabályozása, a Willis-kör kollaterálisainak szerepe	6
2.2. A Willis-kör felfedezésének és megismerésének kultúrtörténete	8
2.3. A Willis-kör klasszikus szerkezete és annak variabilitása	12
2.4. Kérdésfelvetések/célkitűzések:	14
2.4.1. A Willis-körök morfológiai analízise nem stroke-os betegpopulációban	14
2.4.2. Matematikai keringésélettani modell alkalmazása a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára.	14
2.4.3. Cerebrális vazoreaktivitás-tesztek az a.carotis interna különböző súlyosságú stenosisa és occlusioja esetén	14
3. Betegek és módszerek	15
3.1. Az általunk alkalmazott módszerekkel kapcsolatos irodalmi összefoglaló	15
3.2. Nem stroke miatt elhunyt betegek Willis-köri morfológiájának vizsgálata	18
3.3. Stroke miatt elhunyt betegek Willis-köri kollaterális kapacitásának prémortem tanulmányozása és az eredményeknek egy matematikai alapú keringés-élettani modellel való feldolgozása	21
3.4. Súlyos carotis stenosisban, illetve occlusioban szenvedő betegek transcranialis Doppler-acetazolamid tesztje	25
4. Eredmények	28
4.1. A Willis-körök morfológiai analízise nem stroke-os betegpopulációban	28
4.2. Matematikai keringésélettani modell alkalmazása a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára	34
4.3. Cerebrális vazoreaktivitás-tesztek az a. carotis interna különböző súlyosságú stenosisa és occlusioja esetén	40
5. Megbeszélés	44
6. Összefoglalás	52
7. Irodalomjegyzék	56
8. Tárgyszavak	64
9. Köszönetnyilvánítás	65
10. Függelék (az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények)	66

Rövidítések

CEA	carotis endarterectomia
CBA	cervikális block anesztézia
CRC	cerebrovascularis rezerv kapacitás
CVR	cerebrovascularis reaktivitás
EEG	elektroencephalographia
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
SP	carotis csonk-nyomás (carotis stump pressure)
SSEP	somatoszenzoros kiváltott potenciál (somatosensory evoked potential)
TCCD	transcranialis színkódolt Doppler szonográfia
TCD	transcranialis Doppler

A Willis-köri erek rövidítéseinek listája:

LVA	bal a. vertebralis
RV	jobb a. vertebralis
BA	mko a. basilaris
LPCA1	bal a. cerebri posterior 1. Szakasz
LPCA2	bal a. cerebri posterior 2. Szakasz
LPCoA	bal a. communicans posterior
LICA	bal a. carotis interna
LMCA	bal a. cerebri media
LACA1	bal a. cerebri anterior 1. Szakasz
LACA2	bal a. cerebri anterior 2. Szakasz
ACoA	mko. a. communicans anterior
RACA2	jobb a. cerebri anterior 2. Szakasz
RACA1	jobb a. cerebri anterior 1. Szakasz
RICA	jobb a. carotis interna
RMCA	jobb a. cerebri media
RPCoA	jobb a. communicans posterior
RPCA2	jobb a. cerebri posterior 2. Szakasz
RPCA1	jobb a. cerebri posterior 1. Szakasz

1. Bevezetés

A klinikai gyakorlatban a carotis endarterectomiák során alkalmazott műtéti technika első megközelítésben két csoportra osztható: egyes centrumokban a beavatkozást folyamatos kirekesztés mellett, másutt shunt-védelemben végzik. Keringésélettani megfontolásokból adódóan a folyamatos kirekesztés mellett végzett műtétek esetén a hemodinamikai eredetű stroke-ok gyakoribbak, amennyiben a kollaterális kapacitás nem megfelelő, hiszen ebben az esetben az elégtelen funkciójú arteria communicans anterior és posteriorok nem képesek a hirtelen kirekesztés miatt elégtelenné váló azonos oldali vérátáramlást kompenzálni. Ez azoknak a betegeknek a csoportja, akikben folyamatos kirekesztés nem ajánlott és indokolt a műtétet shunt-védelemben végezni. A shunt rutin használata a carotis műtéteknél ellentmondásos. Egyes sebészek rutin shunt használatot favorizálják, mások szelektív shuntölést vagy shunt használatának mellőzését javasolják. A szelektív shunt használat – amennyiben a műtét általános anesztéziában történik – általában különböző monitorizálási eljárások alkalmazását igényli, pl.transcranialis Doppler (TCD), elektroencephalographia (EEG), carotis csonk-nyomásmérés (carotid stump pressure) (SP) és somatoszenzoros kiváltott potencial (somatosensory evoked potential, SSEP). Amennyiben lokoregionális anesztéziát végeznek (cervikális block anaesthesia,CBA), akkor a shunt igény megítélésére a klinikai tünetek megítélése –tudatállapot változás, aphasia, paresis megjelenése) használatos. A 1990 és 2010 közötti carotis endarterectomia tanulmányokat áttekintő tanulmány szerint, a perioperatív stroke arány rutin shunt védelem mellett 1,4%, rutin nem shunt mellett 2% volt. A perioperatív stroke ráta a szelektív shunt csoportban 1,6% volt EEG mellett, 4,8% TCD monitorozás mellett,1,6% volt carotis csonk-nyomásmérés (SP) mellett, 1,8% SSEP mellett és 1,1% volt cervikális block anaesthesia mellett (1). A rutin és szelektív shunt-védelem alkalmazása alacsony stroke rizikóval jár és a sebész egyéni döntése, hogy melyik módszert részesíti előnyben (1). Az everziós carotis endarterectomiák összehasonlítása a folt-plasztikával történő hagyományos carotis endarterectomiával azt az eredményt hozta, hogy a konvencionális CEA csoportban a shunt-védelemre gyakrabban volt szükség. Az azonos oldali intraoperatív stroke rizikó nagyobb volt az everziós csoportban (4% szemben a 0,3%-al) mint a hagyományos carotis endarterectomia kapcsán, de a 30 napon túli két éves azonos oldali stroke arány magasabb volt a hagyományos csoportban az everziós csoporthoz képest

(a 2,9% -al szemben 0%). A hagyományos endarterectomia jobb perioperatív eredményével szemben az everziós technika hosszú távú stroke prevenciók hatása egy multicentrikus tanulmány szerint előnyesebb lehet (2). Más szerzők a rutin shunt-védelmet javasolják (3). Korábban egy prospektív tanulmányban hasonlították össze a rutin shunt használatot a szelektív shunt-védelemmel, amikor a shunt védelmet csak 40 Hgmm systoles csonknyomás (SSP) alatt alkalmazták. A perioperatív stroke arány 0% volt a rutin shunt csoportban szemben a 2%-os szelektív shunt-védelem csoporthoz képest. A tanulmány végső konklúziója az, hogy mind két módszer alacsony stroke rizikóval jár és a sebész egyéni döntése kell, hogy legyen a számára kedvezőbb módszer megválasztása (4). A szelektív, ill. rutin shunt használatát vizsgáló tanulmány 1411 beteg bevonásával arra a következtetésre jutott, hogy szelektív shunt-védelem intraoperatív EEG és SSEP használatával alacsonyabb stroke rizikót jelent, mint a rutin shunt védelem (5). Adataik alapján 1% volt a perioperatív stroke a szelektív shunt csoportban a 4% -os stroke aránnyal szemben, a rutin shunt-védelem csoporthoz képest. Az irodalmi adatok nem adnak egyértelmű választ a választandó technikát illetően és a sebész és a műtéti csapat döntése ennek megválasztása.

Előfordulhatnak olyan szituációk is, melyekben élettani vérnyomásértékek mellett a kollaterális kapacitás megfelelő, de szisztémás vérnyomásesés esetén a beavatkozás oldalán az agyi vérátáramlás jelentősebb csökkenésével kell számolni. Ez a tény aláhúzza a megfelelően vezetett anesztézia jelentőségét is, hiszen a narcosis során alkalmazott szerek döntő többsége a vérnyomás csökkenésével és következményes cerebrális hypoperfúzióval jár. A két befolyásolható, figyelmet érdemlő faktor tehát a shunt-igény feltérképezése és a megfelelően vezetett anesztézia, különös tekintettel a szisztémás vérnyomás változására.

A cerebrális hemodinamika viszonyainak vizsgálatában az elmúlt néhány évben vezették be a circulus arteriosus Willisii (továbbiakban Willis-kör) áramlási viszonyainak feltérképezésére alkalmas különböző képalkotó módszereket és funkcionális eljárásokat. Mivel sok esetben tisztán a morfológiai kép alapján nem dönthető el, hogy az intraoperatív szakban, a kirekesztési fázisban kialakul-e shunt-behelyezést indokló, jelentős haemodinamikai eltérés, az utóbbi évtizedben az érdeklődés olyan módszerek felé fordult, amelyek a morfológiai eredményeket a funkcionális információval ötvözik és alkalmasak az intraoperatív történések előrevetítésére.

A jelen egyetemi doktori értekezés azokat a vizsgálatokat foglalja össze, amelyek során patomorfológiai és funkcionális, valamint matematikai szimulációs modellezés módszerével kívántuk a kérdést megközelíteni.

2. Irodalmi összefoglalás

2.1. *Az agy vérellátásának szabályozása, a Willis-kör kollaterálisainak szerepe:*

Az agy vérellátását az aorta-ívből eredő négy ér: a két arteria carotis communis, valamint az arteria vertebralisok végzik. Az agy véráramlásáért az arteria carotis communisból eredő arteria carotis interna felelős, de kritikus helyzetekben az arteria carotis externa kollaterális hálózatának is szerepe van a bajba jutott agyi keringés kiegészítésében.

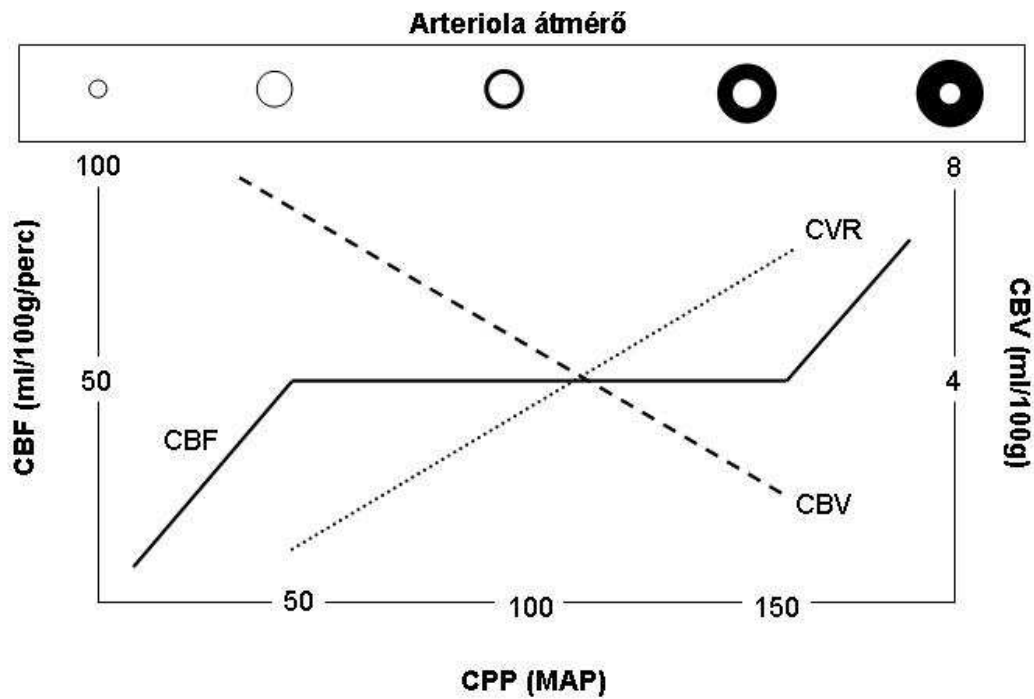
Típusos esetben a koponyagödörbe belépő két arteria carotis interna, valamint a két arteria vertebralis egyesüléséből létrejövő arteria basilaris az agyalapon egy hálózatot képez, az úgynevezett circulus arteriosus Willisii-t.

Az agy véráramlásának szabályozása lépcsőzetesen épül fel. Amennyiben hemodinamikailag szignifikáns (70-80%-ot meghaladó) szűkület alakul ki valamelyik, az agyat ellátó éren, az első védelmi vonal a Willis-köri kollaterálisok rendszere. E kompenzációs lehetőség úgy működik, hogy vagy az arteria communicans anteriorok, vagy az arteria communicans posteriorok segítenek be a súlyosan beszűkült erek mögötti agyterület érellátásába.

Bizonyos esetekben –például ha a kollaterális rendszer nem kielégítően fejlett- a kollaterálisokon szűkület van, vagy a kollaterális rendszer anatómiai variációi esetén- ez az elsődleges védvonal nem elegendő ahhoz, hogy elegendő vérmennyiség jusson az agyszövethez, ilyenkor a Willis-kört alkotó erek és az arteria carotis externa valamely ága közötti kollaterálisok erősödnek meg és segítenek be a véráramlásba. Amennyiben ezek kapacitása is elégtelen, az agy felszínén levő leptomeningealis kollaterálisokon keresztül is lehetőség van bizonyos szintű kompenzációra.

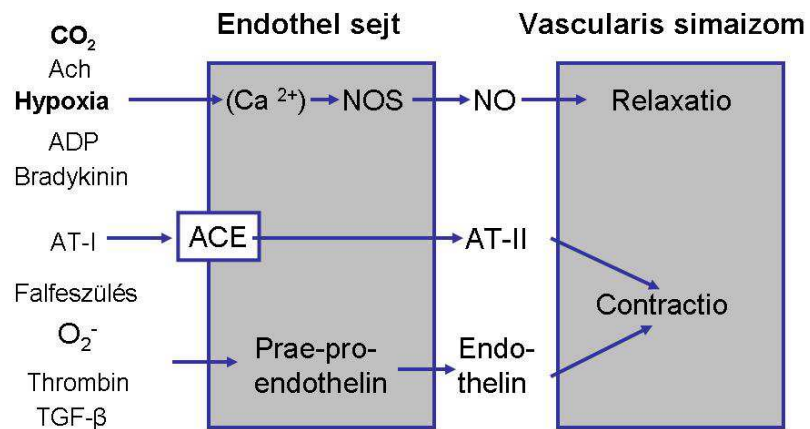
Az agyszöveti vérellátás biztosításának egy további sajátos védelmi vonalát jelenti az autoreguláció és metabolikus reguláció védvonala.

Az autoreguláció lényege, hogy az agyi perfúziós nyomás változásai ellenére az agyszövet vérátáramlása széles határok között állandó maradjon. Ennek lehetőségét a 150 mikrométer alatti arteriolák vazodilatációja, illetve vazokonstriktiója teremti meg. Az autoreguláció folyamatának lényegét a 2.1. ábrán foglaljuk össze.



2.1. ábra. Az agyi vérátáramlás és a térfogat összefüggése

Meg kell jegyezni, hogy az autoreguláció és a metabolikus ingerekre adott keringési reakció az agyszövetben ugyanazon arteriolák működése alapján történik és élettani hátterét az NO/endothelin rendszer egyensúlya teremti meg:



2.2. ábra. Az autoreguláció és a metabolikus ingerekre adott keringési reakció élettani háttere

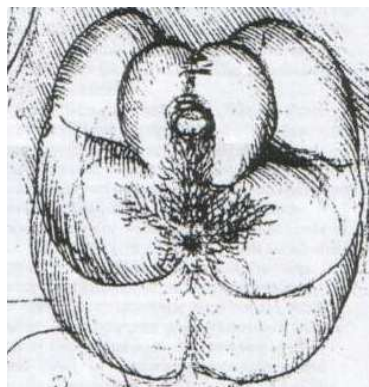
A szabályozást az arteriolák endotheliuma és az érfal simaizomzata közötti kölcsönhatás határozza meg: szöveti oxigénhiány, vagy a lokális metabolikus termékek (pl. CO₂, ADP) felszaporodása esetén a nitrogén oxid szintáz (NOS) aktivitása fokozódik és vazodilatátor hatású NO szabadul fel, mely az érfal simaizomzatát elernyeszti. Más ingerek (pl. a perfúziós nyomás emelkedése miatti fokozott falfeszülés) hatására endothelin szabadul fel, mely az agyi arteriolák konstriktióját eredményezi. Jelen tudásunk szerint tehát az agyi arteriolák területe az, ahol az arteriolák dilatáció-konstriktiók egyensúlyának változtatásával mind az agyszövet autoregulációja, mind a lokális igényeket is kielégíteni képes metabolikus regulációja zajlik.

Az agyi vérátáramlás tanulmányozása során a középnagy erek vizsgálatát elsősorban morfológiai módszerekkel, míg az arteriola-funkciók megítélését autoregulációs tesztekkel, vagy funkcionális és metabolikus tesztekkel (pl. CO₂- belélegeztetés, acetazolamid, légzésvisszatartásos teszt) végezhetjük.

Amint a későbbiekben látható lesz, az értekezés során mi elsősorban a Willis-köri kollaterálisok és az agyi arteriolák törvényszerűségeit tanulmányoztuk kóros körülmények között.

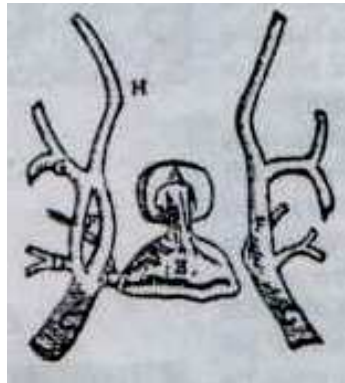
2.2. A Willis-kör felfedezésének és megismerésének kultúrtörténete

Az agyalapi vérkeringés kutatásának első írásos emléke 1504-ből származik, Leonardo Da Vinci rajzán még egy úgynevezett „rete mirabile” látható.



Leonardo da Vinci vázlata

Berengario da Carpi 1521-ben, Vesalius pedig 1543-ban elveti a „rete” elméletét, sőt 1555-ben ez utóbbi VII. Könyvében a De Humani Corporis Fabricá-ban valódi erek rendszerét ábrázolja a hypophysis körül (6).



Berengario da Carpi rajza

A Galenus modern keringéseméletében szereplő, csak odaszállító rendszerrel ellentétben, 1628-ban William Harvey megalkotja a kétirányú keringés elvét, és leírja az agy oda- és elvezető ereit.

A résztvevő ereket először 1561-ben az a Fallopius írja le illusztráció nélkül, aki Vesalius tanítványa volt (6). Az a. communicans posteriornak nem látja be a jelentőségét, és nem is ábrázolja a zárt kört. 1621-ben Casserius szépen illusztrált ábrát készít a körről, de integritását csak a jobb oldalon írja le (7). Valószínűleg anatómiai malformációval lehetett dolga.



Casserius malformációt ábrázoló rajza

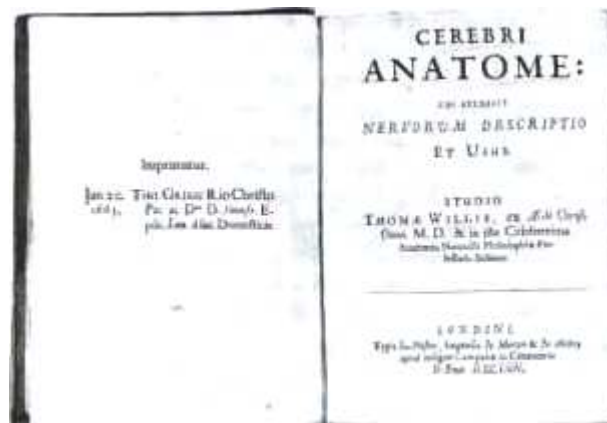
1647-ben Johann Vesling „Syntagma Anatomicum” című művében majdnem tökéletes ábrát közöl a régióról, de sajnálatos módon itt az a. communicans anterior ábrázolása maradt el.



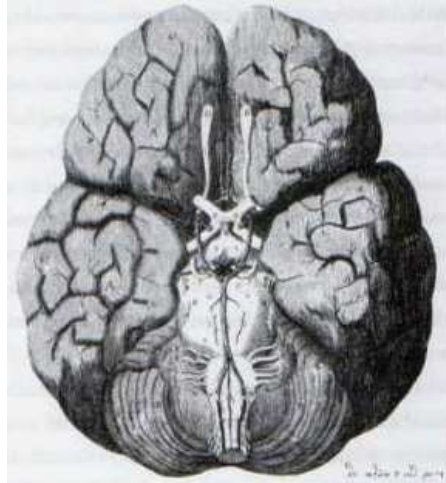
Vesling majdnem tökéletes ábrázolása

1654-ben Johann Jakob Wepfer közli a tökéletes leírást, de illusztrációt nem készít (6).

1664-ben Thomas Willis, Richard Lawer és Christopher Wren segítségével, a Cerebri Anatome-ban közli és ábrázolja a circulus arteriosus cerebrit (8, 9, 10).



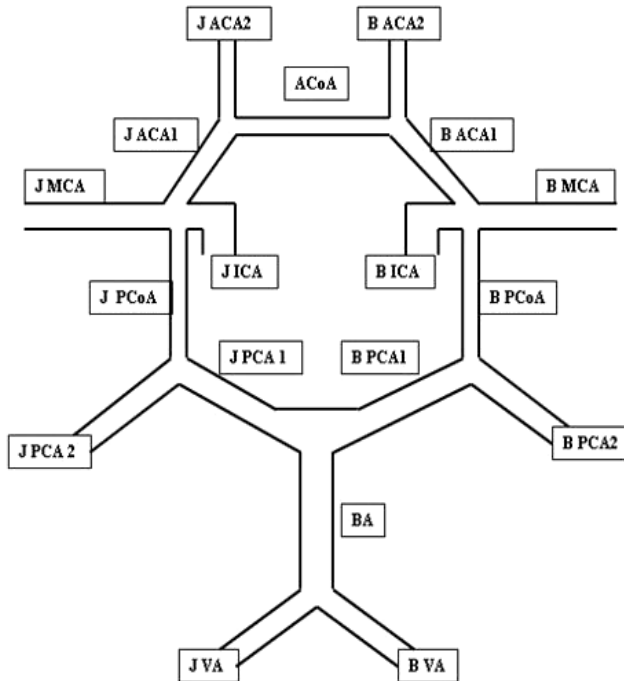
Willis munkájának első lapja



Willis ábrája 1664-ből

Ő maga életében nem tulajdonította saját felfedezésének a rendszert, csak az 1700-as évek végén Von Haller a Bibliotheca Anatomicá-ban keresztelti el Willis-körnek.

2.3. A Willis-kör klasszikus szerkezete és annak variabilitása



A Willis-köri hálózat odavezető ereit 4 ér alkotja: a két a. carotis interna (ICA) és a két arteria vertebralis (VA). Az a. carotis interna ágleadás nélkül éri el a koponyaalapot, a sziklacsont canalis caroticusán keresztül.

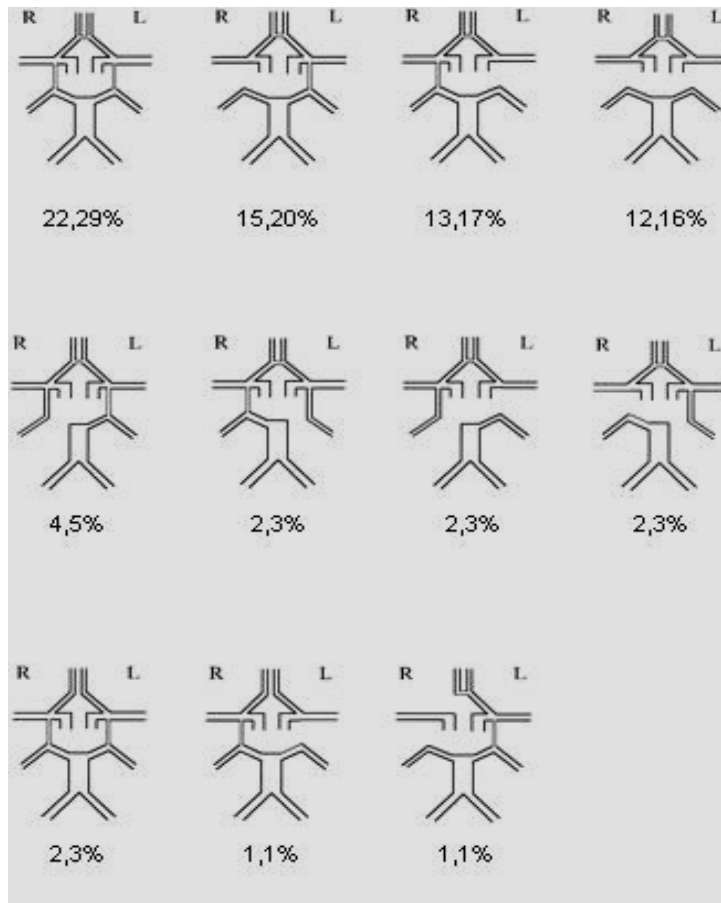
Első ága, az a. ophthalmica nem vesz részt a kör alkotásában. Az a. cerebri anterior mint második ág, az elülső koponyagödör felé indul. A két arteria cerebri anterior között az arteriae communicans anterior (ACoA) létesít kapcsolatot. Az ettől proximális ACA szakasz az ACA1-es, az ettől disztálisabb az ACA 2-es szegmentuma. Az a. cerebri media (MCA) gyakorlatilag az a. carotis interna egyenes folytatásának tekinthető, a siphon csavarulata után, a sulcus cerebri lateralisban (Sylvii) fut tovább.

Az arteria basilaris a Willis-körbe lépéskor két arteria cerebri posteriorra (PCA) oszlik. Ez a két cerebri posterior létesít kapcsolatot az anterior-media-interna oszláson keresztül a carotis interna rendszerrel és zárja be a kört. A kollaterális ér neve a. communicans posterior (PCoA). Az PCA-nak a PCoA eredése előtti szakaszát PCA1-es szegmentumnak, az ettől distálisat PCA2 szegmentumnak nevezzük.

A két arteria vertebralis a foramen magnumon való belépést követően arteria basilarisszá egyesül.

2.3. ábra. A Willis-kör klasszikus szerkezete

A fent leírt klasszikus anatómia, azaz a komplett körök előfordulási százaléka igen nagy változatosságot mutat a nemzetközi irodalomban. A betegszelekció jellegétől (stroke-os vagy nem stroke-os betegek), illetve az alkalmazott vizsgálati módszertől függően 22%-tól 72% a variációk aránya. A témában munkacsoportunk tagja, Hoksbergen és munkatársai is végeztek vizsgálatokat. Az általuk ismertetett variációkat és előfordulási gyakoriságukat a következő ábrán mutatjuk be.



2.4. ábra. Hoksbergen és munkatársai által ismertetett variációkat és előfordulási gyakoriságuk

A szerzők mindössze 22,29%-ban lelték fel a típusos anatómiai konfigurációt (11). Hozzájuk hasonlóan, Krabbe-Hartkamp és munkatársai MR angiographia segítségével tanulmányozták egy 150 személyből álló populáción a Willis-kör anatómiáját (12). A Willis-kör elülső részét a vizsgált személyek 74%-ában, az arteria cerebri posteriorok mindkét oldali teljes konfigurációját az esetek 52%-ában találták. A Willis-kör típusos, teljes konfigurációját a vizsgált populáció 42%-ában írták le. Egy a közelmúltban megjelent, koraszülött gyermekek willis-köri konfigurációját vizsgáló közleményben a kör variációinak aránya 74% volt (13). A legnagyobb esetszámú, 1000 kórbonctani vizsgálat alapján készült beszámolóban a Willis-körök 45,2%-ában találtak teljes, komplett konfigurációt, az esetek 54,8%-ában valamilyen variációt találtak (14).

2.4. Kérdésfelvetések/célkitűzések:

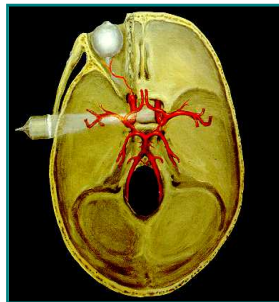
- 2.4.1. *A Willis-körök morfológiai analízise nem stroke-os betegpopulációban. A felépítés és az egyes érszegmentek átmérő- illetve hosszértékeinek tanulmányozása. A vizsgálsorozattal arra a kérdésre kerestük a választ, hogy nem stroke miatt elhunyt betegpopulációban milyen arányban fordul elő típusos Willis-köri konfiguráció, illetve milyen gyakoriságú a különböző variációk és inkomplett körök aránya a hazai populációban.*
- 2.4.2. *Matematikai keringésélettani modell alkalmazása a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára. A prémortem készült színekódolt transcranialis Doppler vizsgálatok eredményei alapján osztályoztuk a Willis-köri kollaterálisokat funkcionalitás alapján. A posztmortem vizsgálat és a matematika modell segítségével arra kerestük a választ, hogy az artéria communicans anteriorok és posteriorok vonatkozásában az erek átmérője hogyan befolyásolja a Willis-kör kollaterális funkcióképességét és hogy milyen érátmérő alatt várható a kollaterális kapacitás beszűkülése.*
- 2.4.3. *Cerebrális vazoreaktivitás-tesztek az a. carotis interna különböző súlyosságú stenosis és occlusiója esetén. A harmadik vizsgálatunkban a különböző súlyosságú carotis atheroscleroticus laesiók esetén arra kerestük a választ, hogy az agyi erek vazodilatációs kapacitása különbözik-e a tünetmentes és tünettel rendelkező betegekben haemodynamikailag szignifikáns carotis stenosisok és occlusiók esetén.*

3. Betegek és módszerek

3.1. Az általunk alkalmazott módszerekkel kapcsolatos irodalmi összefoglaló:

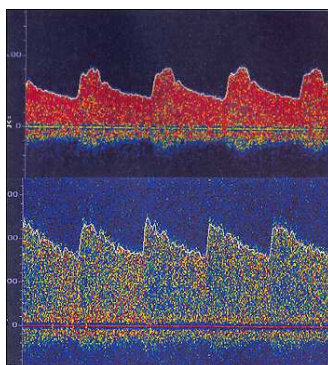
A transcranialis Dopplerrel végzett acetazolamid teszttel kapcsolatos ismeretek

A transcranialis Doppler vizsgálat: A transcranialis Doppler 2 MHz-es, pulzációs elven működő ultrahang vizsgálattal történik. A módszer lényege az, hogy a koponyacsont bizonyos pontjain (az ún. temporalis ablakokon) keresztül bejuttatott ultrahang nyaláb segítségével lehetőség van a Willis-kört alkotó erek áramlási viszonyainak tanulmányozására.



3.1. ábra. Transcranialis Doppler vizsgálat a temporalis ablakon keresztül

Alapjában véve két típusú transcranialis Doppler készüléket használnak: a tisztán pulzációs elven működő készüléket, amellyel az intracranialis erek áramlási viszonyait az áramlási spektrum alapján tanulmányozhatjuk. Az a. cerebri media egy típusos áramlási spektrumát mutatjuk be a következő ábrán.

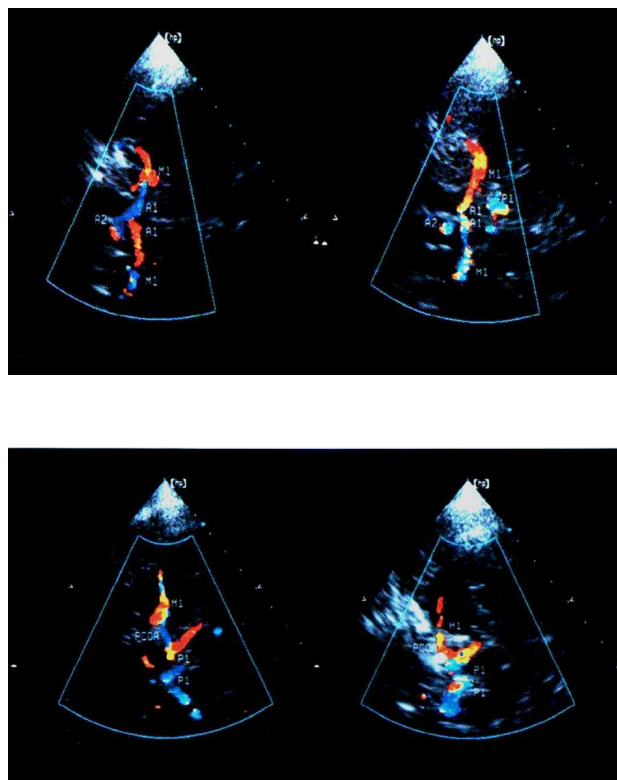


3.2. ábra. Az a. cerebri media típusos áramlási spektruma

A módszerrel az egyes agyi érszegmentumok systolés, diastolés és átlagsebesség értékeit lehet mérni és a legtöbb készülék megadja az agyi kiserek rezisztencia-viszonyait tükröző ún. pulzációs indexet is.

A másik transcraniális Doppler módszer esetében az áramlási spektrum analízise mellett lehetőség van az erek vizualizálására is. Ez az úgynevezett transcranialis színekódolt Doppler szonográfia (TCCD). Ebben az esetben az áramlási spektrum egyes frekvenciatartományaihoz a készülék egy színskálát (általában vörös-kék átmeneti skála) rendel hozzá úgy, hogy a szondához közeledő áramlás piros, a szondától távolodó áramlás kék színben tűnik fel. A stenosisok és a turbulens áramlás kimutatása céljából az átlagot meghaladó sebességű áramláshoz általában egy világosabb színt (általában a vörösnek a sárgába való átmenetének különböző fokozatait) rendelnek hozzá, ezáltal az is vizualizálhatóvá válik.

A következő két képen –saját anyagunkból- egy a Willis-kör elülső és hátsó részét bemutató TCCD regisztrátumot mutatunk be.



3.3. ábra. A Willis-kör elülső és hátsó részét bemutató transcranialis színekódolt Doppler regisztrátum

Az acetazolamid teszt: Az acetazolamid (Diamox) a carboanhydrase enzim reverzibilis inhibitora.

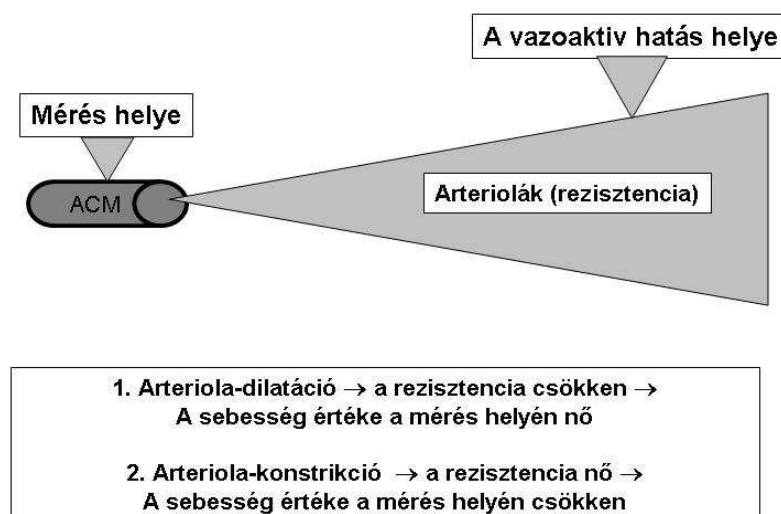
A jelenlegi ismereteink szerint az enzim az alábbi reakciót katalizálja:



A hatás elsődleges célpontja az erythrocyták felszínén elhelyezkedő carboanhydrase, de az enzimet a gliasejtek felszínén és az agyi erek endotheliumában is kimutatták, így az is elképzelhető, hogy a szerv agyi vérátáramlásra kifejtett hatása több támadásponton keresztül is megvalósul. Az eddigi vizsgálatok igazolták, hogy a szer extracellularis acidosist és a pCO_2 emelkedését eredményezi. Ismert, hogy mindkét metabolicus változás az agyi arteriolák dilatációját, a vascularis resistentia csökkenését és ezáltal az agyi vérátáramlás fokozódását okozza. A klinikailag értékelhető, a jelenlegi vizsgálatok számára fontos agyi vérátáramlást fokozó hatás a beadást követő 10 percnél éri el maximumát, amelyet egy plató fázis követ és 20 perccel az acetazolamid beadását követően az agyi vérátáramlás csökken. Egyes szerzők szerint a korábbi cerebralis haemodynamikai vizsgálatok során alkalmazott 1000 mg supramaximalis dózist jelent, míg mások azt javasolják, hogy az agyi vérkeringést vizsgáló tesztekben 15 mg/tskg-os dózis adása szükséges.

Az acetazolamiddal végzett agyi vazoreaktivitás-tesztek elméleti alapja az, hogy a szer által indukált vazodilatáció a rezisztencia-arteriolák területén történik, míg az agyi vérátáramlás változás regisztrálását egy a Willis-kört alkotó éren, az a. cerebri medián végezzük.

Az elméleti háttér a következő ábrán mutatjuk be.



3.4. ábra. Az acetazolamiddal végzett agyi vazoreaktivitás-tesztek elméleti alapja

A bolusban, intravénásan beadott acetazolamid agyi vérkeringésre kifejtett hatását két szempontból szokás vizsgálni. Az acetazolamiddal meghatározott cerebrovascularis reaktivitás (CVR) azt fejezi ki, hogy a szer bejuttatását követő adott időpontban a nyugalmi értékhez képest milyen mértékű az agyi vérátáramlás fokozódása. A cerebrovascularis rezerv kapacitás (CRC) ezzel szemben azt mutatja meg, hogy a szer beadását követően milyen mértékű a maximális agyi vérátáramlás fokozódás.

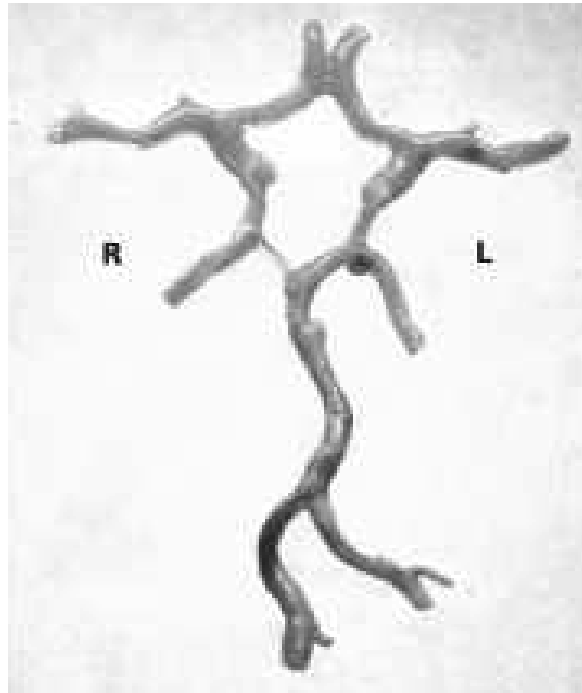
A teljes vizsgálatsorozat alapvetően 3 részből állt:

- Nem stroke miatt elhunyt betegek Willis-köri morfológiájának tanulmányozása
- Stroke miatt elhunyt betegek Willis-köri kollaterális kapacitásának prémortem tanulmányozása és az eredményeknek egy matematikai alapú keringés-életteni modellel való feldolgozása.
- Súlyos carotis stenosisban, illetve occlusioban szenvedő betegek transcranialis Doppler-acetazolamid tesztje.

Tekintettel arra, hogy az egyes részvizsgálatok során eltérő metodológiát alkalmaztunk, az egyes vizsgálatok módszertanát ebben a bontásban ismertetjük.

3.2. Nem stroke miatt elhunyt betegek Willis-köri morfológiájának vizsgálata:

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum klinikáin elhunyt egyének rutin boncolása során –előzetes etikai bizottsági engedélyt követően- az agyak felvágása előtt az arachnoidea felpreparálása után, sebészi csipeszt és Cooper ollót használva, eltávolítottuk a teljes Willis kört. Hátulról előre felé, az elmetszett a. vertebralisok caudalis végét rögzítve haladtunk végig az a. basilaris mentén, a kisebb oldalágak megkímélése nélkül, majd az a. cerebri posterioron, az a. communicans posterior torkolatától körülbelül két-három centiméternyit laterális irányban ismét metszést ejtettünk. Ugyanígy jártunk el az a. cerebri medián és az a. cerebri anterioron is. Már a boncteremben törekedtünk a minél alaposabb preparációra, lehetőleg zavaró hártyák, kollaterális apró erek nélkül távolítottuk el a Willis-köröket, illetve megpróbáltunk minél kevesebb artefaktumot okozni az erek megsértésével, elmetszésével. A 3.5. ábrán egy a saját anyagunkból származó Willis-kört mutatunk be a kipunpreparálás után.



3.5. ábra. Saját anyagunkból származó Willis-kör a kipreparálás után

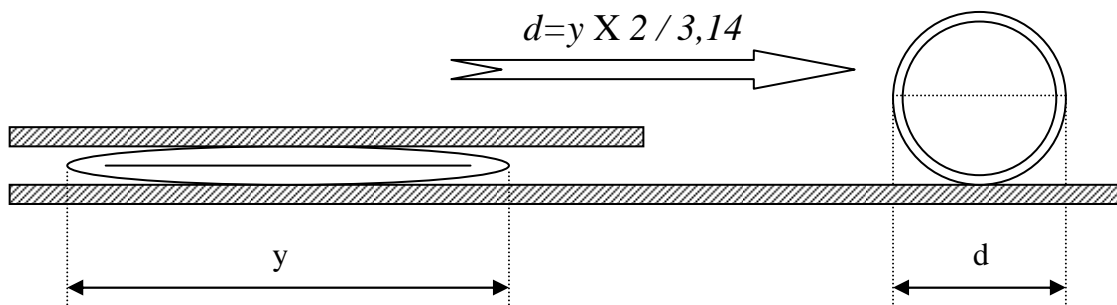
A kiemelés után a preparátumot légmentesen zárható műanyag tartályokba helyeztük és gondosan dokumentáltuk az elhunyt nevét, születési és elhalálozási idejét, valamint, ha már rendelkezett ilyennel, boncolási számát. Semmilyen tartósító eljárást nem alkalmaztunk, hiszen az ereket minden esetben egy órán belül feldolgoztuk. Alapos átmosását követően szabad szemmel, de ha szükséges volt, fénymikroszkóp alatt is, csipeszt és ollót használva megtisztítottuk a preparátumokat a maradványképletektől. Az adatfelvétel előtt rögzítettük a Willis-körök fellelt anatómiai viszonyait, az esetleges variációkat és malformációkat. Ezután az arteria carotisok segítségével meghatároztuk az irányokat, és az ereket két üveglap közé helyeztük, nem préselve, csak olyan erőt alkalmazva, hogy a lumen pont eltűnjön. A Willis-kört alkotó erek átmérőjét és hosszát mértük meg úgy, hogy az enyhén összepréselt preparátumokat fénymikroszkóp alatt osztott milliméterpapírra helyeztük. A mérés során tizedmilliméteres pontossággal határoztuk meg az erek átmérőjét és hosszát. Minden érszakaszon három-három fél-kerületet mértünk le, a két végüktől körülbelül két milliméterre, valamint az érszegmentumok közepén. Ily módon egy Willis-körből nyolc hosszúsági és negyvenkét fél-kerület értéket kaptunk.

Az ereket az alábbi rövidítésekkel láttuk el:

bal a. vertebralis	/LVA/
jobb a. vertebralis	/RVA/
mko a. basilaris	/BA/
bal a. cerebri posterior 1. Szakasza	/LPCA1/
bal a. cerebri posterior 2. Szakasza	/LPCA2/
bal a. communicans posterior	/LPCoA/
bal a. carotis interna	/LICA/
bal a. cerebri media	/LMCA/
bal a. cerebri anterior 1. Szakasza	/LACA1/
bal a. cerebri anterior 2. Szakasza	/LACA2/
mko. a. communicans anterior	/ACoA/
jobb a. cerebri anterior 2. Szakasza	/RACA2/
jobb a. cerebri anterior 1. Szakasza	/RACA1/
jobb a. carotis interna	/RICA/
jobb a. cerebri media	/RMCA/
jobb a. communicans posterior	/RPCoA/
jobb a. cerebri posterior 2. Szakasza	/RPCA2/
jobb a. cerebri posterior 1. Szakasza	/RPCA1/

Az érátmérők meghatározása

Mivel egy adott érben az áramlás legfontosabb meghatározó tényezője a legkisebb átmérő, így a három mért átmérő közül a legkisebbet kiválasztva dolgoztunk tovább. Technikai okokból az erek falvastagságától eltekintettünk és ennek megfelelően az erek átmérőjét úgy számoltuk, hogy az összenyomott erek lemért átmérőjét a kerület felének tekintettük. Ennek megfelelően $d = \{(mért\ érték) \times 2\} / 3,14$ képlet segítségével kiszámíthatóak lettek az érátmérők. A mérés és számítás technikáját és elvét a 3.6. ábrán mutatjuk be.



3.6. ábra. A Willis-köri arteriák átmérőinek mérése és számítási technikája

Mind a hossz-mind pedig az átmérő értékeinek vonatkozásában elvégeztük a két oldal (páros érszegmentumok esetén), valamint a férfiak és a nők összehasonlítását is.

Willis-kör anatómiai variációjáról akkor beszélünk, amikor teljes körként az ív bezárul és a vertebrobasiláris rendszer az artéria carotis interna rendszere mindkét oldalon összekapcsolódik, de valamelyik Willis-kört alkotó érnél rendellenes beszájadást vagy érduplikációt találunk.

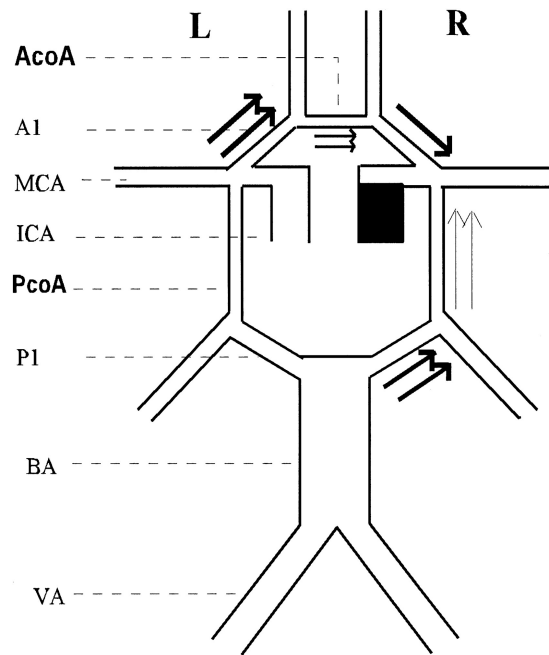
Willis-kör malformációról akkor beszélünk, ha valamelyik alkotó ér hiánya vagy laterális irányú atipikus lefutása révén a kör nem teljes és a vertebrobasilaris rendszer egyik vagy mindkét oldalon nem kapcsolódik össze az artéria carotis interna rendszerével.

3.3. Stroke miatt elhunyt betegek Willis-köri kollaterális kapacitásának prémortem tanulmányozása és az eredményeknek egy matematikai alapú keringés-élettani modellel való feldolgozása

A vizsgálatok –a helyi etikai bizottság engedélyét követően- a Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum Neurológiai Klinikájának Intenzív osztályán történtek. A vizsgálat sorozat egy nemzetközi kooperációban végzett projekt keretei között történt, melynek résztvevői voltak még a Academic Medical Center Amsterdam Érsebészeti Klinikája, valamint az INSERM Neurology Institute Toulouse munkacsoportja is. A vizsgálatokba az intenzív osztályon stroke miatt kezelt moribund betegeket vontunk be, akik esetében legközelebbi hozzátartozóik járultak hozzá írásban a vizsgálatok elvégzéséhez.

Első lépésben a betegek transcranialis színkódolt duplex vizsgálatát végeztük el. Valamennyi vizsgálatához Hewlett-Packard Sonos 2000 típusú készüléket használtunk. Első lépésben a 10 MHz-es lineáris ultrahang fejjel megvizsgáltuk az arteria carotisok állapotát, majd a készülék 2 MHz-es duplex transzducerével végeztük a színkódolt TCCD vizsgálatot. Az inszonációt a temporalis csontablakon keresztül, standard úton végeztük, ennek módját részletesen ismerteti a szakirodalom (15). Amennyiben az egyik oldalon a temporalis csontablak nem tette lehetővé a vizsgálatot, csak az egyik oldalról történt az inszonáció, ellenkező esetben mindkét oldalon. Első fázisban az alábbi erek vizsgálatát végeztük el nyugalmi körülmények között: az arteria cerebri media főtrözsze (M1 szegmentum), az arteria cerebri anterior 1-es szegmentuma és az arteria cerebri posterior 1-es szegmentuma.

Annak tanulmányozására, hogy a vizsgált Willis-körök funkcionálisan hogyan viselkednek, carotis compressio tesztet végeztünk. Ennek során az arteria communicans anterior funkcionalitását úgy vizsgáltuk, hogy az egyik oldalon komprimáltuk az arteria carotis communis és mindeközben azt vizsgáltuk, hogy az illető oldali a. cerebri anterior 1-es szegmentumában megfordul-e az áramlás. Amennyiben ez történt, akkor igazolható volt, hogy az arteria communicans anterior működőképes, hiszen ezen keresztül, az ellenoldali a. cerebri anteriorból áramlott vér az arteria communicans anterior 1-es szegmentumába. A carotis kompressziós tesztet mindkét oldalon elvégeztük, mindkét oldali arteria cerebri anterior áramlásának vizsgálatával és úgy is, hogy az eredményeket ellenoldali carotis kompresszióval ellenőriztük. Az arteria communicans posterior működőképességének vizsgálatához az arteria cerebri posterior sebességértékeit mértük előbb nyugalomban, majd pedig az azonos oldali arteria carotis kompressziója után. Ebben az esetben akkor tekintettük funkcióképesnek az arteria communicans posteriort, ha a carotis kompressziót követően az arteria cerebri posterior 1-es szegmentumában a systolés csúcssebesség 20%-al, vagy annál jobban megemelkedett. A 3.7. ábrán a carotis kompressziós tesztek elvét mutatjuk be.



3.7. ábra. A carotis kompressziós tesztek elve

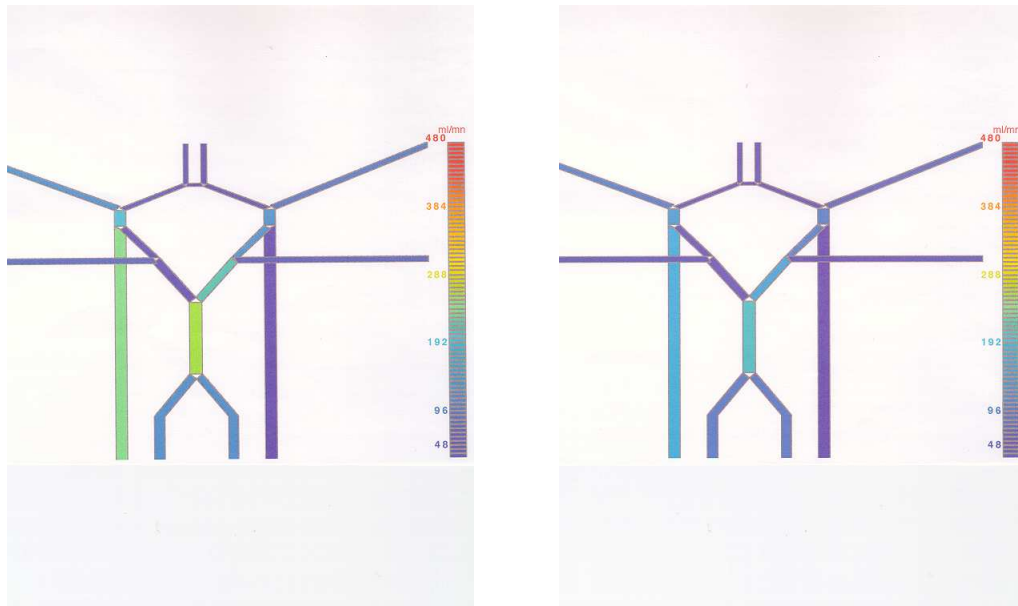
Azokban a betegekben, akiknek valamelyik oldalon carotis occlusiojuk volt, az arteria communicans anterior funkcionalitását úgy ítéltük meg, hogy megvizsgáltuk: az occlusioval azonos oldalon anterograd, vagy retrograd-e az áramlás az arteria cerebri anterior 1-es szegmentumában. Amennyiben az áramlás itt retrográd volt, az igazolta az arteria communicans anterior funkcionalitását.

A carotis kompressziós tesztek kivitelezésének módja: A szisztémás mellékhatások elkerülése céljából az arteria carotis communis kompresszióját közvetlenül a clavicula fölött végeztük és nem tarthatott tovább, mint 4 szív ciklus. A kompressziós tesztek elvégzése előtt végzett B-módú ultrahang vizsgálattal azt is ellenőriztük, hogy az adott területen nincs-e olyan plaque, amelyből a kompresszió hatására embolizáció történhet. A kompresszió megfelelőségét úgy ellenőriztük, hogy a betegőrző monitor pulzoximetriás detektorát a fülcimpára rögzítettük. Amennyiben a carotis communis kompressziója megfelelő volt, a fülcimpa vérellátását biztosító carotis externában is megszűnt az áramlás és ez a pulzoximetriás szignál eltűnéséhez vezetett.

Postmortem vizsgálatok: A moribund betegek elhalálását követően, a rutin kórbonctani vizsgálat részeként az agy bázisáról eltávolítottuk a Willis köröket, ugyanazon módszer szerint, ahogyan azt az előző fejezetben leírtuk. Minden esetben meghatároztuk az

eltávolított körök morfológiai sajátosságait (makroszkóposan típusos vagy atípusos körök, érszegmentumok elzáródása). Ezt követően az egyes érszegmentumok hossz és átmérő értékeit mértük le tized milliméteres pontossággal úgy, ahogyan azt az előbbi fejezetben ismertettük. A Willis-kört alkotó erek átmérő és hossz értékeit a későbbiekben az alább ismertetett keringésélettani modell segítségével feldolgoztuk.

Linearis keringésélettani matematikai modell alkalmazása: A matematikai alapú keringésélettani modellt a munkacsoport két tagja, Francis Cassot és Jean-Pierre Marc-Vergnes dolgozta ki és ismertette először (16, 17). A modell lényege az, hogy az áramlási és nyomás viszonyokat képes kalkulálni a Willis-kör tetszőleges szegmentumában a szisztémás vérnyomás és az erek átmérőinek, valamint hosszértékeinek ismeretében. A modell maga három részből áll: a) az afferens részből (carotis internák, arteria vertebralisok és arteria basilaris), b) a Willis-köri részből (az arteria cerebri anterior A1 szegmentumai, az a. communicans anterior, az arteria cerebri posterior P1 szegmentumai és az arteria communicans posteriorok), valamint c) egy efferens részből (az a. cerebri anteriorok A2 szegmentumai és az arteria cerebri posteriorok P2 szegmentumai, valamint az a. cerebri mediák.). Az afferens és a Willis-köri adatok bevitelekor az erek átmérői és hossz-értékei rendelkezésre álltak, így ezek kerültek betáplálásra. Az adatok bevitelét követően a modell kiszámolta valamennyi érszakaszban a vérátáramlást (ml/s) és az átlagos nyomást (Hgmm-ben). Ily módon az is lehetséges a matematikai modellel, hogy kiszámoljuk egy-egy artériás szegment két vége közötti nyomáskülönbséget is. A módszer arra is lehetőséget teremt, hogy a Willis-kör morfológiai viszonyainak ismeretében modellezni lehessen, milyen következményekkel jár az artériás középvérnyomás változása egy-egy érszegmentum vérátáramlására. A 3.8. ábrán egy jobb oldali carotis interna occlusioban szenvedő beteg Willis-körének vérátáramlási térképét mutatjuk be 86,6 Hgmm-es és 70 Hgmm-es artériás középvérnyomás mellett.



3.8. ábra. Jobb oldali carotis interna occlusioban szenvedő beteg Willis-körének vérátáramlási térképét mutatjuk be 86,6 Hgmm-es és 70 Hgmm-es artériás középvérnyomás mellett

Az anyag feldolgozása során figyelembe kellett vennünk, hogy a betegeink közül 9 esetben volt lehetséges a kétoldali carotis kompresszió a prémortem ultrahang vizsgálat során (1,6,7-9,12 és 14-16 betegek). Ezekben az esetekben a computer-alapú szimulációs számítást mindkét oldali kompresszió esetén el tudtuk végezni. A feldolgozás során a színekódolt transcranialis Duplex eredmények alapján a betegek Willis-köreinek communicans ereit aszerint osztályoztuk, hogy a vizsgálat alapján funkcióképesnek, vagy nem funkcionálónak ítéltük. A computeres analízis során ebben a csoport-megoszlásban értékeltük az egyes érszegmentumok átmérőit és a kalkulált nyomás, illetve vérátáramlás értékeket. Az adatok feldolgozásához a nem-parametrikus Wilcoxon signed rank tesztet használtuk. A különbségeket $P < 0.05$ esetben tekintettük szignifikánsnak.

3.4. Súlyos carotis stenosisban, illetve occlusioban szenvedő betegek transcranialis Doppler-acetazolamid tesztje

Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Neurológiai és Idegsebészeti Klinikákon, valamint az Academic Medical Center Amsterdam Érsebészeti Osztályán kezelt betegeken végeztük. A

tanulmányba 62, hemodinamikailag szignifikáns carotis stenosisban vagy occlusióban szenvedő beteget vontunk be. 16 tünetmentes occlusio, 15 symptomás occlusio, 16 tünetmentes stenosis és 15 symptomás stenosis került vizsgálatra. A symptomás betegek eloszlása a stroke alcsoportok alapján a következő volt: az occlusiós csoportban 4 TIA, 1 RIND, 1 minor stroke, 4. progressing és 4 completed stroke volt, míg a stenosisos csoportban ezek a számok 4-2-7-1-0 voltak.

A tünetmentes carotis occlusiókat és stenosisokat perifériás érsebészeti betegségek illetve szívsebészeti műtétek előtti UH szűrővizsgálatok során fedeztük fel. A carotis szűkületben és stenosisban szenvedőket akkor tekintettük tünetmentesnek, ha nem volt amaurosis fugax és más egyéb neurológiai tünet az anamnézisben, továbbá a koponya CT-n eltérés nem igazolódott. Tünetekkel rendelkező stenosisos és occlusiós betegek a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika Cerebrovascularis és Intenzív Osztályán kezelt betegek voltak, akiknél állandó vagy átmeneti neurológiai tünetek igazolódtak és/vagy a koponya CT infarctust írt le.

A carotis stenosis és occlusiót Hewlett-Packard Sonos 2000 (USA) eszköz 10 MHz-es transducer használatával diagnosztizáltuk. Mind hossz-, mind harántirányú felvételek készültek. B-módban a stenosis súlyosságát NASCET kritériumok alapján határoztuk meg. Az arteria carotisok vizsgálatát követően az arteria cerebri mediákat mértük mindkét oldalon EME TC 64 B transcranialis Doppler UH segítségével. Az ereket 50 mm mélységben vizsgáltuk. A nyugalmi áramlási sebességek mérését követően 1g acetazolamid (Diamox, Lederle Parenterals, Puerto Rico, USA) került beadásra intravénásan. Az áramlási sebességeket 10 és 15 perc múlva ismét megmértük a vasodilatator stimulust követően. A systolés, diastolés és átlagos áramlási sebességeket, valamint a pulzatiós indexet regisztráltuk minden esetben. Statisztikai elemzés céljából csak az átlagos áramlási sebességeket vettük figyelembe. A cerebrovascularis reaktivitás definíciószerűen az átlagos áramlási sebességnek a vasodilatator stimulus beadását követően megfigyelhető százalékos növekedése, amelyet a következő formula alapján számítottunk ki:

$$CVRC = 100 \times (MCAV_{AZ} - MCAV_{REST}) / MCAV_{REST}$$

(Ahol $MCAV_{AZ}$ az arteria cerebri media átlagos áramlási sebessége az acetazolamid beadása után, $MCAV_{REST}$ a nyugalmi áramlási sebesség.)

A cerebrovascularis reaktivitás (CVR) tehát a vérátáramlás fokozódásának százalékos mértékét adja meg egy adott időpillanatban.

A cerebrovascularis rezervet (CRC), mint az acetazolamid adás után létrejött maximális áramlási sebesség fokozódást definiáltuk és az alábbiak szerint számítottuk:

$$\text{CRC} = 100 \times (\text{MCAV}_{\text{AZMAX}} - \text{MCAV}_{\text{REST}}) / \text{MCAV}_{\text{REST}}$$

(Ahol $\text{MCAV}_{\text{AZMAX}}$ az acetazolamid adását követően mért maximális áramlási sebesség.)

A (CRC) a vizsgálat során észlelt maximális agyi vérátáramlás fokozódás százalékos mértéke.

A cerebrovascularis rezerv kapacitás (CRC) aszimmetria indexét úgy számoltuk ki, hogy elosztottuk az érintett oldal CRC-jét a nem érintett oldal CRC-jével. Így az 1-nél kisebb asszimmetria index egy kisebb maximális vasodilatator kapacitást jelez az arteria cerebri media területein a laesióval azonos oldalon, míg ha az aszimmetria index nagyobb, mint 1, az MCAV kifejezettebb százalékos emelkedését jelzi az ellenkező oldalon.

Statisztikai értékelés: Átlagértékekkel és standard deviációkkal dolgoztunk. A normális eloszlású minták összehasonlításakor t-tesztet alkalmaztunk, az összehasonlítástól függően Bonferroni-korrekcióval. A nem parametrikus elemzéshez az χ^2 tesztet alkalmaztuk. A különbségeket $p < 0.05$ esetén fogadtuk el szignifikánsnak. A statisztikai feldolgozáshoz Statistica for Windows (StatSoft, Tulsa, USA) programot használtunk.

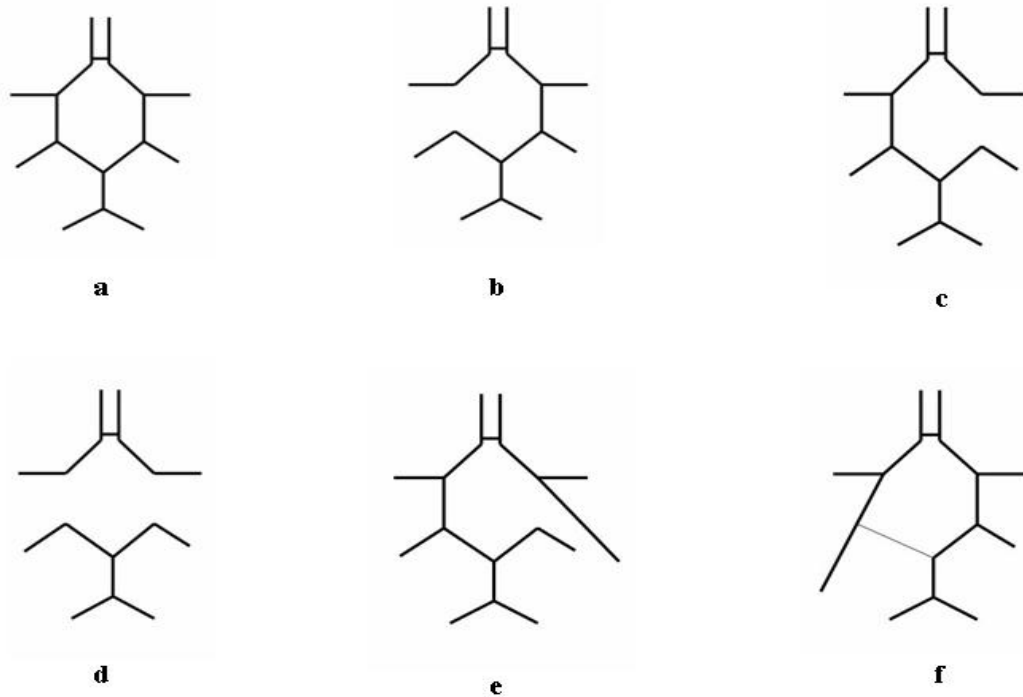
4. Eredmények

4.1. A Willis-körök morfológiai analízise nem stroke-os betegpopulációban:

Anatómiai malformációk

A százöt felboncolt holttestből huszonöt esetben találtunk inkomplett kört, vagyis olyan rendszert, mikor egy vagy több ér hiánya, vagy eltérő lefutása miatt az ív nem zárult be. A malformációk megoszlása az alábbi volt:

- A 4.1/a ábra a klasszikus Willis-kör konfigurációját mutatja mint viszonyítási alapot.
- Tizenegy esetben (10%) a bal oldali a. communicans posterior teljes hiányát írtuk le (4.1/b.ábra).
- Nyolc esetben (7,27%) a jobb oldali a. communicans posterior hiányzott (4.1/c.ábra).
- Négy esetben (3,63%) találtuk azt, hogy mindkét oldalon az a. communicans posteriorok teljes egészükben hiányoztak (4.1/d.ábra).
- Egy esetben (0,9%) a bal oldali a. communicans posterior nem zárta be a kört, hanem laterális irányban elhúzódt (4.1/e.ábra).
- Ezeken kívül inkomplett körnek tekintettük azt az egy esetet (0,9%) is, mikor foetalis konfigurációt találtunk azaz, a jobb a. cerebri posterior az a. carotis internából eredt, és az ér első szakasz csökevényesen, kötőszövetes nyáláb formájában volt csak jelen, valós kaliber nélkül (4.1/f-ábra).



4.1. ábra. Az inkomplett Willis-körök morfológiai variációi összevetve a klasszikus körrel

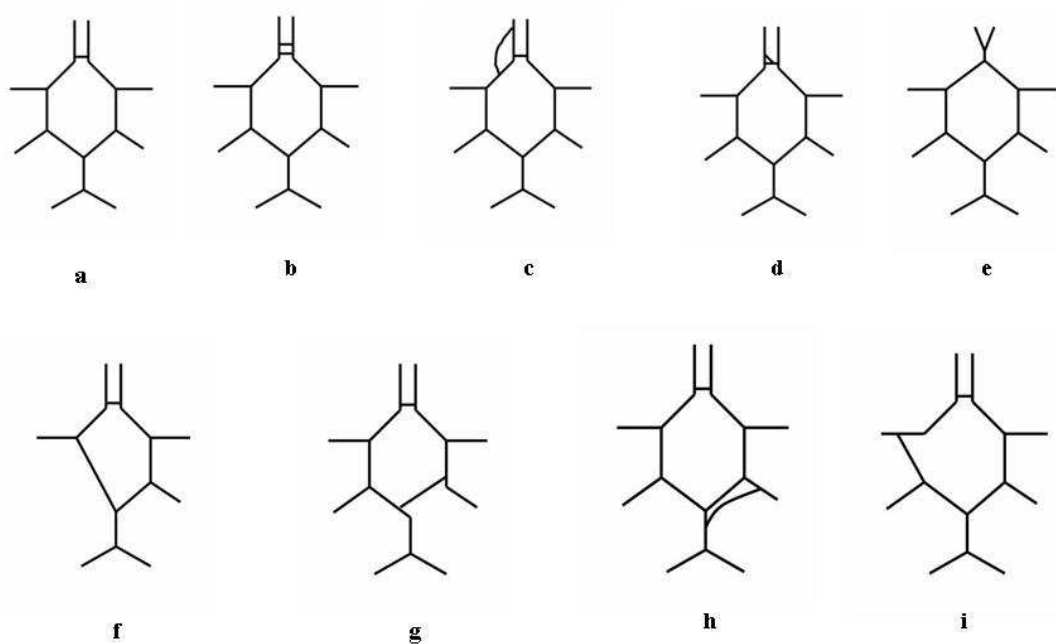
A fenti esetekben a rendszer nem tudja ellátni determinált kollaterális hálózat szerepét. Ilyenkor egy vagy mindkét oldalon nem valósul meg az összeköttetés a vertebrobasilaris rendszer és az a. carotis interna rendszere közt. Vizsgálati anyagunkban összesen 25 esetben (22,7%) találtunk inkomplett kört a nem stroke-os betegek Willis-körei között.

Anatómiai variációk

Abban az esetben soroltuk ebbe a kategóriába az eseteket, ha a kör úgymond teljesnek volt tekinthető (4.2/a ábra), de valamelyik ér rendellenes helyen szájadzott vagy duplikációk voltak fellelhetőek. Ezek megoszlása az alábbi volt:

- A 4.1/a ábra a klasszikus Willis-kör konfigurációját mutatja, mint viszonyítási alapot.
- Hét esetben (6,36%) találtunk kettős a. communicans anteriort (4.2/b ábra).
- Egy esetben (0,9%) volt a jobb a. cerebri anterior első szakasza dupla, mégpedig oly módon, hogy kívülről megkerülte az a. communicans anterior torkolatát (4.2/c ábra).
- Egy esetben (0,9%) találtuk az a. communicans anterior villa típusú elágazódását (4.2/d ábra).
- Találtunk egy olyan személyt (0,9%), akiben az a. cerebri anterior közös törzsről eredt, és ez a truncus látta el az a. communicans anterior szerepét (4.2/e ábra).

- Egy esetben (0,9%) a bal a. communicans posterior hosszúsága gyakorlatilag nullának volt tekinthető, és a bal a. cerebri posterior húzódott fel az a. carotis internáig (4.2/f ábra).
- Egy preparátumon (0,9%) mindkét a. communicans posterior a bal oldali a. cerebri posteriorból eredt (4.2/g ábra).
- Egyszer (0,9%) találtuk a bal a. cerebri posterior első szakaszának kettőződését (4.2/h ábra).
- Végül egy esetben (0,9%) fordult elő, hogy a jobb a. communicans posterior az azonos oldali a. cerebri mediába torkollott, jóval laterálisabban a megszokottól (4.2/i ábra).



4.2. ábra. A komplett Willis- körök anatómiai variációi

Ezek a variációk nyilvánvalóan nem befolyásolták a kollaterális kapacitást, minthogy mindegyik esetben teljes körről volt szó, csak különböző típusú anatómiai variációkat találtunk.

A Willis-körök egyes érszegmentjeinek legkisebb átmérő adatai:

A tanulmány során megállapítottuk az egyes érszegmentumok átlagos átmérőit, valamint összehasonlítottuk a páros erek esetén a két oldal átmérőit is. Ez utóbbit abból a megfontolásból, hogy klinikai megfigyelések szólnak amellett, hogy az ischaemiás stroke-ok a bal oldali féltekét valamennyivel gyakrabban érintik. Az eredményeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

4.1. táblázat. A Willis-köri érszegmentumok átmérőinek kétoldali összehasonlítása (mm)

	Jobb	Bal	p-érték
BA	2,73±0,59		-
ICA	3,57±0,66	3,31±0,69	0,3
PCA1	1,64±0,58	1,69±0,55	0,24
PCoA	0,80±0,50	0,68±0,52	<0,05*
ACA1	1,48±0,48	1,61±1,27	<0,05*
ACoA	1,30±0,67		-
PCA2	1,70±0,70	1,65±0,76	0,29
MCA	2,44±0,41	2,35±0,49	0,08
ACA2	1,68±0,45	1,67±0,39	0,41

Látható, hogy statisztikailag szignifikáns oldalkülönbséget csak az a.communicans posteriorok és az arteria cerebri anteriorok 1-es szegmentumai között találtunk, de az egyikben a bal, a másik esetében a jobb oldali érszegmentum átmérője bizonyult alacsonyabbnak.

Ezt követően azt is tanulmányoztuk, hogy van-e különbség a férfiak és a nők vonatkozásában az egyes érszegmentumok átmérője között. Az eredményeket a következő táblázatban foglaltuk össze.

4.2.táblázat. Az egyes érszegmentumok átmérőjének összehasonlítása a nemek között (mm)

	Férfi	Nő	p-érték
BA	2,88±0,52	2,58±0,62	<0,05*
LICA	3,35±0,63	3,27±0,76	0,30
RICA	3,37±0,68	3,35±0,66	0,43
LPCA1	1,85±0,48	1,53±0,59	<0,05*
LPCoA	0,66±0,51	0,70±0,54	0,35
LACA1	1,62±0,51	1,61±0,44	0,46
ACoA	1,46±0,78	1,15±0,51	<0,05*
RACA1	1,50±0,56	1,47±0,39	0,39
RPCoA	0,79±0,43	0,81±0,58	0,40
RPCA1	1,70±0,55	1,57±0,61	0,12
LPCA2	1,76±0,74	1,54±0,78	0,07
LMCA	2,42±0,55	2,30±0,42	0,10
LACA2	1,68±0,39	1,67±0,40	0,44
RACA2	1,74±0,51	1,62±0,38	0,09
RMCA	2,53±0,45	2,36±0,36	<0,05*
RPCA2	1,86±0,55	1,54±0,82	<0,05*

Eredményeinkből látható, hogy több érszegmentum legkisebb érátmérője is alacsonyabb nőkben, mint férfiakban (a. basilaris, jobb a. cerebri media, jobb arteria cerebri posterior, a. communicans anterior).

A Willis kört alkotó erek hosszúsági értékei

Minden, a Willis kört alkotó érszegmentum vonatkozásában megmértük az erek hosszúságát is és az előbbiekhöz hasonló összehasonlítást végeztük el. Az eredményeket az alábbi két táblázatban mutatjuk be.

A két oldal összehasonlítása:

4.3. táblázat. A Willis kört alkotó érszegmentumok hosszúsága jobb és baloldalon (mm)

	Jobb	Bal	p-érték
BA	29,4±6,4		-
PCA	7,4±5,0	6,4±3,7	<0,05*
ACA	14,2±3,4	13,4±3,0	<0,05*
PCoA	12,7±6,9	11,3±6,0	0,54

A hosszúsági értékeket nemek arányában vizsgálva a következő eredményeket kaptuk:

4.4.táblázat. A Willis kört alkotó érszegmentumok hosszúságának összehasonlítása nem szerint (mm)

	Férfi	Nő	p-érték
BA	31,15±6,51	21,75±5,92	<0,05*
LPCA1	6,48±3,48	6,29±3,90	0,39
LPCoA	12,06±5,71	10,61±6,26	0,1
LACA1	14,10±2,74	12,78±3,18	<0,05*
ACoA	2,92±2,48	2,64±1,85	0,25
RACA1	14,55±2,44	13,84±4,13	0,14
RPCoA	13,35±4,92	12,14±8,52	0,18
RPCA1	7,73±4,17	7,06±5,79	0,24

Látható, hogy a két oldal között az a. cerebri posteriorok 1-es szegmentumában és az a. cerebri anterior 1-es szegmentumában is hosszkülönbség mutatható ki. Az is igazolódott, hogy nőkben az a. basilaris nemcsak gracilisabb, hanem rövidebb is, csakúgy, mint az a. cerebri anterior 1-es szegmentuma.

4.2. Matematikai keringésélettani modell alkalmazása a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára

A betegek legfontosabb jellemzőit a 4.5.táblázatban foglaltuk össze. A betegszámok az érintett betegek sorszámát jelölik.

4.5. táblázat A 16 beteg boncolási eredményei, valamint a prémortem TCCD vizsgálattal véleményezett kollaterális funkcionális állapot

Kor	Nem	MAP (Hgmm)	Az agyi erek állapota, boncolás	Halálok	Nem funkcióképes kollaterális TCCD alapján	
1.	69	F	136	Nincs stenosis	Pulmonális embolia	-
2.	88	F	110	Bal ICA occlusio	Myocardiális infarktus	ACoA és mindkét PCoAs
3.	58	N	116	Bal ICA, MCA és ACA occlusio	Beékelődés	ACoA és bal PCoA
4.	72	F	76	Bal ICA és ACA1 occlusio	Pulmonális embolia	Mindkét PCoAs
5.	80	N	96	Jobb ICA occlusio	Pulmonális embolia	Mindkét PCoA
6.	66	N	106	Jo-on >50% ICA stenosis (Agyvérzés)	Beékelődés	Foetalis jobb PCA
7.	73	F	106	Nincs stenosis	Pulmonális embolia	Mindkét PCoA
8.	91	F	123	Nincs stenosis	Szívelégtelenség	Foetalis jobb PCA
9.	76	F	126	Nincs stenosis	Szívelégtelenség	Jobb PCoA
10.	51	F	116	Bal ICA occlusio	Beékelődés	Jobb PCoA
11.	77	F	113	Jobb ICA occlusio	Pulmonális embolia	Mindkét PCoA
12.	76	N	123	Nincs stenosis (Agyvérzés)	Myocardiális infarctus	ACoA
13.	61	F	103	Bal ICA occlusio	Pneumonia	Bal PCoA

14.	78	N	120	Nincs stenosis	Szívelégtelenség	-
15.	81	N	110	Nincs stenosis	Szívelégtelenség	-
16.	70	F	103	Nincs stenosis	Pulmonális embolia	Bal PCoA

Klinikailag valamennyi betegben a boncolás során igazolható volt az általános érlemzesedés. Az 1-es számú betegnek ezen kívül Parkinson kórja volt, a 6-os és 12. számú beteget pedig agyvérzés miatt kezeltük. Valamennyi többi betegnek ischaemiás stroke-ja volt, amelyet a klinikai kezelés időszakában CT-vizsgálattal igazoltunk és ezt az agyboncolás eredménye is megerősítette. A halál oka leggyakrabban pulmonalis embolia (a 16 betegből 6 esetben), szívelégtelenség (4/16 beteg) és beékelődés (3/16 beteg) volt a patológus megítélése szerint.

A transcranialis színekódolt Doppler vizsgálatok eredményei: A vizsgálat során és az azt követő 24 órában egyetlen alkalommal sem fordult elő jelentős bradycardia, asystole, vagy a cardialis status rosszabbodása. Ehhez hasonlóan a neurológiai status rosszabbodását sem figyeltük meg a beavatkozással összefüggésben.

Nem funkcióképes arteria communicans anteriort 3 betegben igazoltunk (a 2-es, 3-as és 12-es számú beteg). A többi 13 betegben az arteria communicans anteriort a carotis compressió teszt eredménye alapján funkcióképesnek ítéltük.

Az a. communicans posterior funkcionalitásának mindkét oldali hiányát 5 esetben találtuk (betegszámok: 2,4,5,7,11), féloldali hiányt pedig újabb öt esetben dokumentálhattunk (betegszámok: 3,9,10,13,16). Mindkét oldalon funkcióképes arteria communicans posteriort 4 esetben találtunk (betegszámok: 1,12,14,15), két esetben pedig az arteria cerebri posterior foetalis konfigurációját sikerült igazolni.

Az adatok matematikai modellezése: A 4.6. táblázatban az érátmérők, az ér hosszak és az érszegmentumok két vége közötti nyomáskülönbség eredményeit foglaltuk össze.

4.6. táblázat Az egyes kollaterális szegmentumok boncolást követően mért átmérő (diam) és hossz értékei, valamint szegmentum két vége között uralkodó, számított nyomáskülönbség (PD).

	ACoA			Jobb PCoA			Bal PCoA		
	Diam	Hossz	PD	Diam	Hossz	PD	Diam	Hossz	PD
1.	0,5	1,7	4,7	1,3	21	4,3	1,1	16	4,9
2.	0,3	2,3	0,5	0,4	12	14,9	0,6	10	59,7
3.	0,8	2,1	11,3	0,5	17	8,2	0,5	17	39,6
4.	0,4	4,0	47,8	0,5	20	2,0	0,5	20	48,2
5.	1,2	1,8	2,7	0,7	13	7,9	0,6	10	1,6
6.	0,8	1,2	3,6	2,1	15	1,1	0,7	9,0	6,5
7.	1,3	1,0	0,1	0,6	13	2,4	0,5	15	2,5
8.	2,0	2,5	0,1	2,1	19	2,3	1,3	8,0	0,9
9.	0,4	2,0	3,8	0,6	15	1,8	0,6	12	5,1
10.	1,9	1,2	0,3	0,6	19	6,5	1,4	15	2,5
11.	1,6	1,5	0,8	0,6	15	17,7	0,6	13	4,3
12.	0,5	5,5	1,8	1,3	9,0	4,5	0,6	10	5,8
13.	0,8	1,8	10,3	1,3	9,5	0,6	0,4	10,5	15,3
14.	1,3	3,0	0,6	1,8	8,0	1,1	1,9	17	2,5
15.	0,6	4,5	2,1	1,3	8,0	2,0	1,1	12	3,0
16.	0,7	1,8	2,8	0,6	22	10,4	0,5	21	8,2

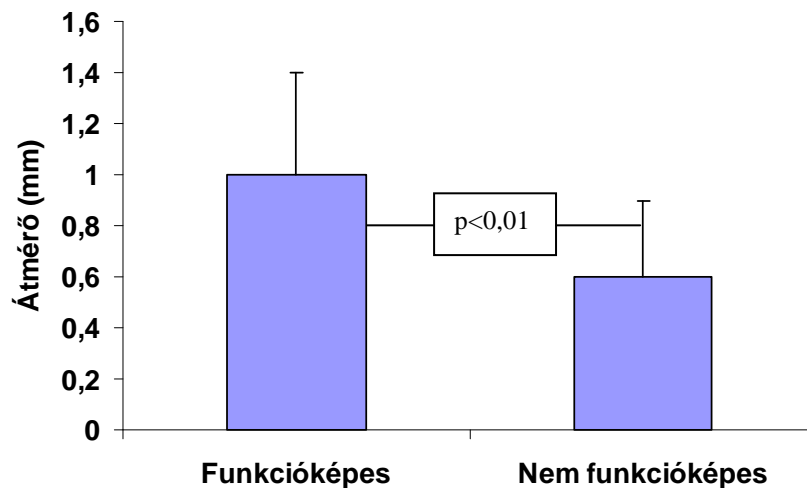
Kiszámítottuk és a 4.7.táblázatban bemutatjuk a Willis-kör egyes érszegmentumainak számított agyi vérátáramlás értékeit is.

4.7. táblázat. A Willis-kör különböző érszegmentumainak számított véráramlása (ml/perc)

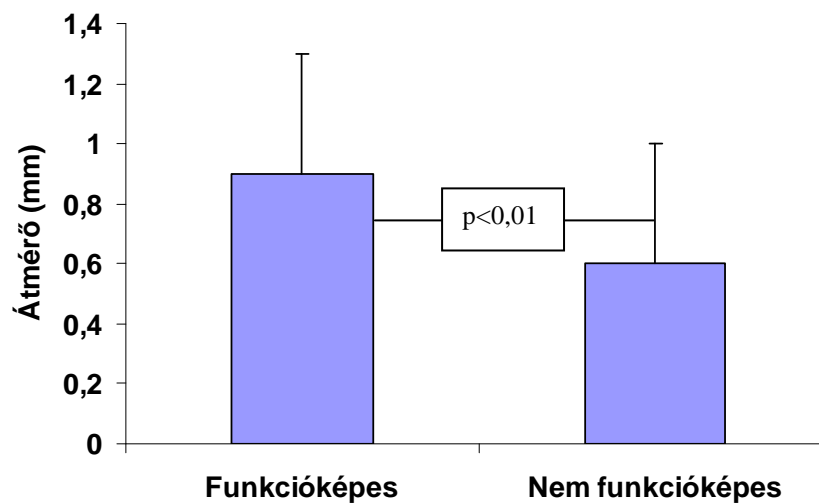
Afferens erek					
	Jobb ICA	Bal ICA	Jobb VA	Bal VA	Össz
1.	336	365	116	104	921
2.	272	0	124	135	531
3.	349	0	154	100	603
4.	203	0	43	104	350
5.	0	445	71	177	693
6.	209	311	103	33	656
7.	284	249	44	168	745
8.	409	412	51	88	960
9.	300	323	142	142	907
10.	417	0	42	225	684
11.	0	456	115	151	722
12.	343	184	169	16	712
13.	378	0	190	40	608
14.	323	442	5	50	820
15.	290	240	25	29	584
16.	160	228	2	150	540

Willis-köri szakasz			
	ACoA	Jobb PCoA	Bal PCoA
1.	11	38	29
2.	2	2	50
3.	143	2	9
4.	20	0	16
5.	209	13	0
6.	94	93	11
7.	10	1	1
8.	67	151	21
9.	3	1	3
10.	145	3	41
11.	213	10	3
12.	1	93	49
13.	168	11	3
14.	42	88	125
15.	5	43	28
16.	35	5	2

A TCCD vizsgálatok eredményei alapján az arteria communicans anteriorokat és posteriorokat két csoportra bontottuk: a funkcionális és a nem funkcionális kollaterálisokra. A funkcionális kollaterálisok átmérője szignifikánsan magasabb volt, mint a nem funkcionálisnak ítélt erek átmérője. A különbségeket a 4.3. és a 4.4. ábrán mutatjuk be.

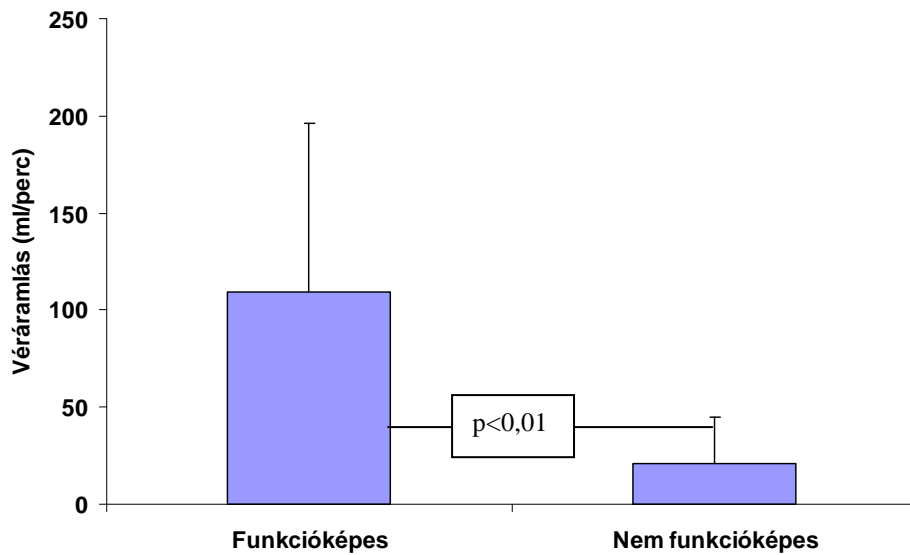


4.3. ábra. Az arteria communicans anteriorok átmérőinek összehasonlítása aszerint, hogy a TCCD vizsgálat alapján funkcionális vagy nem funkcionális volt-e az ér.

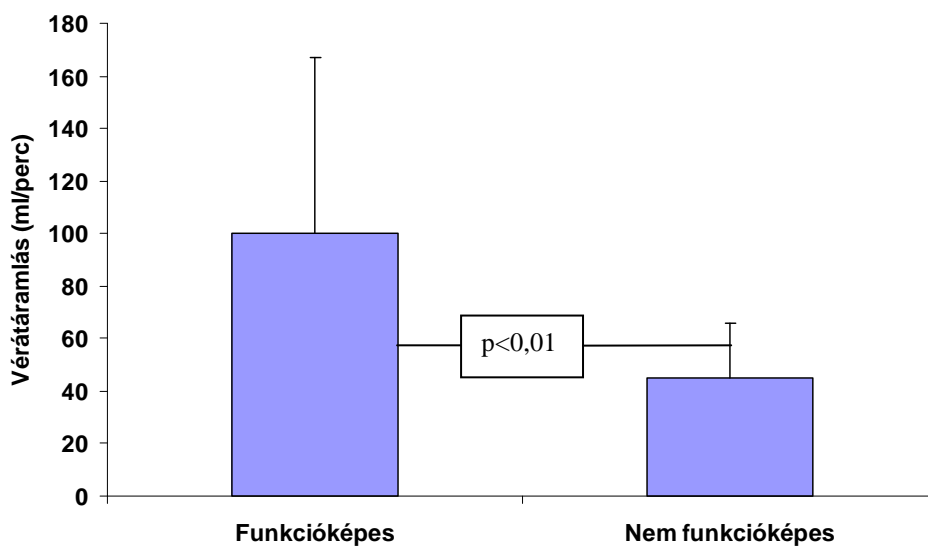


4.4. ábra. Az arteria communicans posteriorok átmérőinek összehasonlítása aszerint, hogy a TCCD vizsgálat alapján funkcionális vagy nem funkcionális volt-e az ér.

Az kollaterálisok egyes érszegmentumaiban számított véráramlási értékek szignifikánsan különböztek a funkcióképes és a nem funkcióképes erek esetén (4.5. és 4.6. ábra).



4.5. ábra. A vérátáramlás a funkcióképes és nem funkcióképes arteria communicans anteriorokban.



4.6. ábra. A vérátáramlás a funkcióképes és nem funkcióképes arteria communicans posteriorokban

4.3. Cerebrális vazoreaktivitás-tesztek az *a. carotis interna* különböző súlyosságú stenosisa és occlusiója esetén

Hatvankét beteget (42 férfit és 20 nőt, átlagéletkoruk: $63,2 \pm 9,6$ év) vontunk be a vizsgálatba. Valamennyiük hemodinamikailag szignifikáns carotis stenosisuk, vagy occlusiójuk volt. A betegek között 16 tünetmentes occlusio, 15 tünetekkel is járó occlusio, 16 tünetmentes stenosis és 15 tünetekkel is járó stenosis fordult elő. A tünetekkel rendelkező betegekben az occlusiós csoportban 4 TIA, 1 RIND, 1 minor stroke, 4 progressing és 4 completed stroke volt. A stenosisos csoportban ugyanezen stroke típusok megoszlása 4-2-7-1-0 volt. Az egyes stroke típusok megoszlása tekintetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség TIA, RIND és progressing stroke vonatkozásában. Ezzel szemben a symptomás occlusiós csoportban a minor stroke-ok gyakorisága alacsonyabb volt ($p=0.0132$, X^2 test) és a completed stroke-ok gyakrabban fordultak elő ($p=0.031$, X^2 test).

Az arteria cerebri media áramlási sebesség értékei: a 4.8. táblázatban az arteria cerebri media átlagos áramlási sebesség értékeit foglaltuk össze nyugalmi állapotban és acetazolamid provokáció után.

4.8. táblázat. Az a. cerebri media átlagos áramlási sebességének (cm/s) összehasonlítása a teszt előtt és acetazolamid teszt során. Átlagértékek és standard deviációk.

Acetazolamid adás után eltelt idő (min)	Kóros (stenoticus-occlusiós) oldal	Nem kóros oldal	p-érték
Asymptomás occlusio			
0	58,6±16,1	57,6±11,4	0,84
10	81,3±23,7	86,1±23,0	0,56
15	81,1±26,6	91,0±23,0	0,27
Asymptomás stenosis			
0	48,1±16,6	54,6±9,8	0,18
10	76,4±20,8	79,4±19,2	0,67
15	79,1±20,9	82,3±19,6	0,65
Symptomás stenosis			
0	43,3±11,3	50,1±11,2	0,11
10	57,0±19,0	78,6±20,4	0,005
15	57,1±18,5	81,6±18,8	0,002
Symptomás occlusio			
0	55,2±16,2	54,2±16,1	0,79
10	68,4±23,3	84,2±23,5	0,07
15	67,4±22,5	86,0±24,6	0,04

Amint az adatokból látható, a nyugalmi áramlási sebesség értékek nem különböztek a két oldal között, azaz egyik csoportban sem volt áramlási asymmetria. Ehhez hasonlóan nem volt különbség a két oldal áramlási sebesség értékei között a tünetmentes csoportokban az acetazolamid adását követően sem. Ezzel szemben a tünettől rendelkező betegekben a stenosisos csoportban jelentős oldalkülönbség volt észlelhető és ez volt a jellemző az occlusióval rendelkező betegekben is 15 perccel a vazoaktív szer beadása után is.

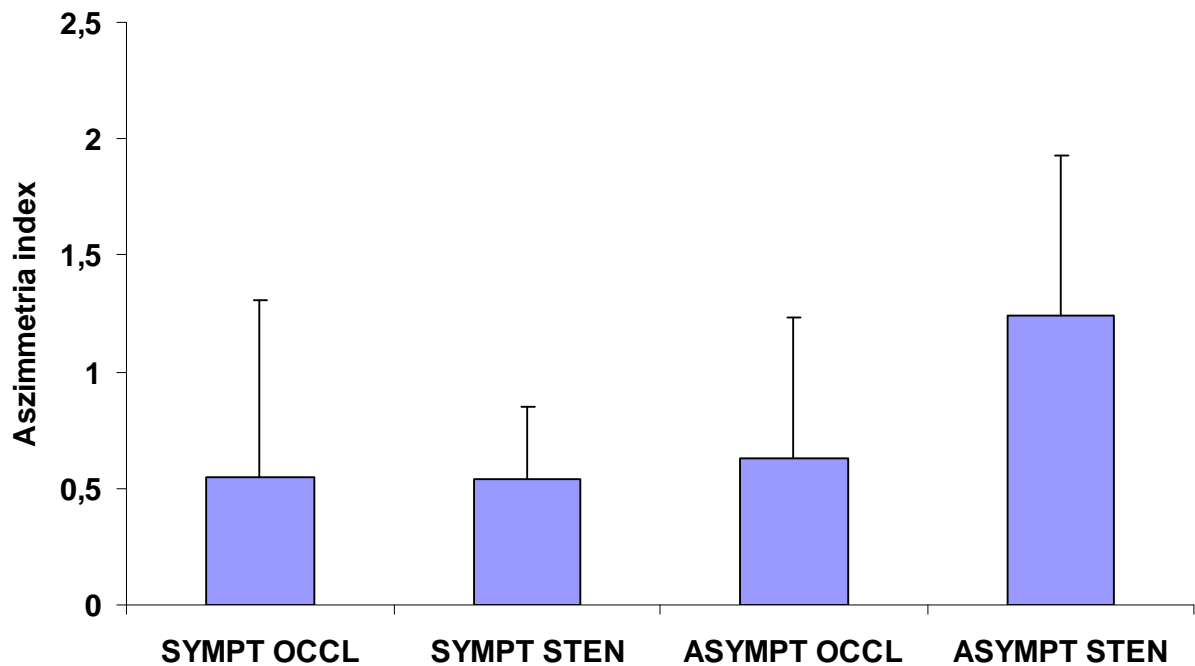
Cerebrovascularis reaktivitás és rezerv kapacitás: A reaktivitás és a rezerv kapacitás értékeit a 4.9. táblázatban foglaltuk össze.

4.9. táblázat. A cerebrovascularis reaktivitás és a rezerv kapacitás értékeinek összehasonlítása a csoportok között. Átlagértékek és standard deviációk.

Acetazolamid adás után eltelt idő (min)	Kóros (stenoticus-occlusiós) oldal	Nem kóros oldal	p-érték
Tünetmentes occlusio			
10	47,1±40,3	48,3±28,4	0,92
15	40,2±30,2	60,0±39,0	0,157
CRC	45,5±37,4	64,3±34,8	0,15
Asymptomás stenosis			
10	63,6±41,8	45,9±16,7	0,12
15	69,2±39,6	35,9±25,2	0,26
CRC	70,8±40,3	60,0±20,2	0,34
Symptomás stenosis			
10	30,9±20,7	59,9±26,7	0,002
15	31,2±20,2	65,7±30,5	0,001
CRC	36,6±20,9	71,1±27,9	0,0006
Symptomás occlusio			
10	30,2±24,6	56,4±26,3	0,004
15	31,7±23,5	59,7±28,7	0,002
CRC	31,2±24,6	64,5±29,7	0,003

Az arteria cerebri media átlagos áramlási sebesség értékének százalékos változása a tünetmentes csoportban a két oldalon nem különbözött egymástól. Ugyancsak nem különbözött a vérátáramlás maximális %-os változásának mértéke (azaz a cerebrovascularis rezerv kapacitás, CRC) sem. Ezzel szemben a tünetmentes betegekben a a carotis szűkület oldalán a vazodilatációs kapacitás csökkentnek bizonyult.

A cerebrovascularis rezerv kapacitás asymmetria indexe: Ahogyan azt a módszerek fejezetnél ismertettük, az asymmetria indexet úgy számítottuk, hogy a cerebrovascularis rezerv a kóros és a nem kóros oldalon mért értékeit egymással elosztottuk. Azaz, az 1 alatti asymmetria index azt jelentette, hogy a stenosis/occlusio oldalán a vazoreaktivitás alacsonyabb. A számított asymmetria indexeket a 4.7. ábrán hasonlítottuk össze.



4.7. ábra. A cerebrovascularis rezerv kapacitás értékek asymmetria indexeinek összehasonlítása. Átlagértékek és standard deviációk.

Noha az asymptómás stenosisok kivételével valamennyi steno-occlusive betegekben az asymmetria index 0,5-höz közelített, ami csökkent vazodilatációs rezervre utal, meg kell jegyezni, hogy láthatóan az eredmények szórása rendkívüli mértékben nagy. Ezt a megfigyelést támasztja az is alá, hogy az index minimális és maximális értéke igen változatos szélső értékeket mutat (aszimptomás stenosis: 0.4- 2,92, szimptomás stenosis:0.21- 1,29, aszimptomás occlusio: -0.97-1,43, szimptomás occlusio: -0.17-3.06). Az adatokból látszik,

hogy valamennyi alcsoportban rendkívül nagy az individuális variáció. Amennyiben középértékeket vesszük figyelembe, a tünetmentes stenosisal rendelkező betegek 1,17-es asymmetria indexe erősen közelít az ideális 1-hez, míg minden másik alcsoportban a medián értékek kifejezettebb asymmetriára utalnak (symptomás stenosis: 0,43, symptomás occlusio 0,51 és aszimptomás occlusio: 0,67). Ez arra utal, hogy az aszimptomás stenosisok kivételével a többi betegcsoportban a stenosis-occlusio oldalán a vazoreaktivitás csökkenésével kell számolni.

5. Megbeszélés

A Willis-körök morfológiai analízisét nem stroke-os betegpopulációban számunkra az tette indokolttá, hogy egyes irodalmi adatok szerint a Willis-kör kollaterális kapacitásának jelentősége lehet carotis stenosis és occlusio esetén. Hoksbergen és munkatársai egy korábbi vizsgálatukkal igazolták, hogy ischaemiás stroke-ban szenvedő betegekben a nem funkcióképes arteria communicans anterior az esetek 33%-ában, míg a nem funkcióképes a. communicans posterior az esetek 57%-ában fordult elő, és ez mindkét esetben magasabb arány volt, mint a nem stroke-os populációban. Amennyiben a betegnek haemodynamikailag szignifikáns carotis stenosisa, vagy occlusiója volt, a nem funkcióképes a. communicans anterior 7-szeresen a nem funkcióképes a. cerebri posterior 3-szorosan fokozza az ischaemiás stroke rizikóját (18). Hasonló eredményeket közöltek japán szerzők is, akik igazolták, hogy carotis interna occlusio esetén a kollaterális kapacitás elégtelensége az ischaemiás stroke független rizikófaktora (19). A közelmúltban az is igazolódott, hogy az intracranialis kollaterális hálózat jellegzetessége meghatározzák azokat a haemodynamikai körülményeket, amelyek hozzájárulhatnak a carotis plaque-ok rupturájához (20). Ami a carotis rekonstrukciókat illeti, az irodalmi adatok tanúsága szerint a kollaterális kapacitásnak két fontos esetben lehet jelentősége, ez pedig a endarterectomiák kirekesztési szakasza, valamint a keringés végleges ráengedését követő haemodynamikai következmények. Több vizsgálat is igazolta, hogy inkomplett Willis-körök esetén a kirekesztési szakban a cerebriális ischaemia veszélye nagyobb lehet (21, 22, 23). Ami a carotis endarterectomiák postoperatív szakának eseményeit illeti, a haemodynamikai következmények közül a legjelentősebb az úgynevezett hyperperfusiós syndroma kialakulása. A közelmúltban igazolódott, hogy az intracranialis kollaterális rendszer elégtelensége esetén a hyperperfusiós syndroma kialakulásának is

nagyobb a valószínűsége (24). Összességében tehát azt mondhatjuk, a Willis-kör kollaterálisainak ismerete a spontán stroke veszélyeztetettség felismerése, valamint a perioperatív haemodynamikai veszélyeztetettség felismerése miatt jelentős.

Ez indokolta, hogy első lépésben hazai populáción is megvizsgáljuk, hogy nem stroke-os betegekben, azaz az átlag populációban milyen arányban fordulnak elő a Willis-kör anatómiai variációi és milyen átlagos átmérőkkel jellemezhetők az egyes érszegmentumok. Az irodalmi adatok tanúsága szerint az inkomplett és komplett körök gyakoriságának geográfiai variációi is vannak (11, 14), de ezen kívül az életkor és a nem is meghatározó szerepet játszik (13, 14). Saját anyagunkban az inkomplett körök arányát 22,7%-nak találtuk, amely nagyjából megfelel a Hoksbergen és munkatársai által közölt, Holland vizsgálat arányának, de alatta marad az indiai közleményben talált 54%-os komplett Willis kör gyakoriságnak (11, 14). Ami az értátmérőket illeti, az általunk alkalmazott módszerrel meghatározott értátmérők teljes mértékben megegyeznek az indiai patológiai vizsgálattal (14) és a Krabbe-Hartkamp által végzett MR angiographiás átmérőkkel (12). Ami a mi későbbi vizsgálatunk szempontjából különösen érdekes volt, az az a. communicans anterior és a communicans posteriorok átmérője. A korábbi vizsgálókhoz hasonlóan, a mi anyagunkban is 1 mm fölött volt az átlagpopulációban mindegyik communicans ér átmérője.

Vizsgálataink egy következő fázisában matematikai keringésélettani modellt alkalmaztunk a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára. Ennek során összehasonlítottuk a klinikai vizsgálatok során a carotis kompressziós teszttel kombinált transcranialis színekódolt duplex sonographiával kapott adatokat a boncolási eredményeken alapuló Willis-kör matematikai modelljével. Kimutattuk, hogy a nem-funkcionáló arteria communicansoknak kisebb az átmérője és alacsonyabb véráramlás biztosítására képesek, mint a funkcióképes kollaterális erek. Adatainkból az is kitűnik, hogy az értátmérőkön kívül további tényezők, úgy mint az arteria communicansok két vége közötti nyomáskülönbség is meghatározzák ezen artériákon keresztül a vérátáramlást. A modell alapján igazolható, hogy a kollaterálisok egyes szegmentumaiban uralkodó vérátáramlás a Willis-kört alkotó összes érben lévő áramlás és nyomás eloszlástól függ.

A transcranialis Doppler UH egy nem invazív módszer, melynek segítségével vizsgálható a cerebrovasculáris betegségben szenvedő betegek Willis-körének kollaterális funkciója. A TCCD-nek szerepét a Willis-köri kollaterálisok vizsgálatában már korábbi tanulmányok igazolták (25, 26). Az elmúlt évtizedben kifejlesztett és elterjedt transcranialis színekódolt duplex UH módszer képes a vizsgált erek sokkal pontosabb elkülönítésére azáltal, hogy színekódolt képet nyújt a Willis-körről. Ezen kívül az agyi véráramlási sebességek is sokkal

pontosabban mérhetőek, mivel az ultrahang-nyaláb szögkorrekciójára is lehetőség van a kép alapján.

A TCCD kombinálása carotis kompresszióval funkcionális információt szolgáltat a kollaterális funkcióról. A carotis kompresszió a megfelelően kiválasztott betegeknél az eddigi tapasztalatok szerint biztonságos eljárás a kollaterálisok detektálására (23). A módszer előnye, hogy ágy mellett végezhető, ismételhető és a szenzitivitása az egyéb módszerekkel összehasonlítva (11). A módszer egyik lehetséges hátránya, hogy nem használható azon betegeknél, akik nem rendelkeznek megfelelő temporális csontablakkal, akiknek obstruktív lézió van a kompresszió oldalán, és akiknek ismert a carotis sinus hyperaesthesiája van. A fenti okok miatt a vizsgálatunk első fázisában carotis kompressziós TCCD teszttel ítéltük meg betegeink willis-köri funkcióit, majd azt követően az eredményeket részben a boncolást követő morfológiai vizsgálattal, részben a lineáris keringésélettani modell eredményeivel vetettük össze.

A boncolást követően meghatározott érátmérők néhány tized mm-rel alacsonyabbak voltak, mint néhány korábbi közleményben szereplő értékek (27, 28), ugyanakkor ezen anyagok érszegmentum-hosszaival a mi preparátumaink adatai jó egyezést mutattak. Az eltérés magyarázatául azt feltételezzük, hogy az említett két vizsgáló formalinban fixált érszegmentumok átmérőit határozta meg, amely bizonyára az anyag zsugorodásához vezethetett. Erre utalhat az is, hogy az egyéb vizsgálómódszerekkel mért willis-köri átmérők és a mi anyagunkban mérték jó egyezést mutattak (12, 14). A postmortem vizsgálatok során eltávolított preparátumoknál ugyanakkor minden esetben figyelembe kell venni azt is, hogy szükségképpen az intraluminaris nyomás és az intracranialis nyomás is megszűnt a kivétel pillanatában, tehát az érátmérők csak jó közelítéssel feleltethetők meg az élőben meghatározottal. Egy korábbi vizsgáló a formalinnal fixált Willis-köröket az átmérők mérése előtt vízbe majd etanolba tette (27), mely hatással lehetett az érfal elasztikus tulajdonságra, így az átmérőkre is. Saját anyagunkban az érszegmentumon mért három átmérőből mi csak a legkisebbet vettük számításba, mert azt feltételeztük, hogy a legkisebb átmérő határozza meg a kollaterális kapacitást. A tanulmányunkban azt találtuk, hogy a nem funkcionáló kollaterálisok átmérője átlagosan 0,6 mm volt, mely igaz volt mind az a.communicans anteriorra ill. az a.communicans posteriorra is. Ezek az átmérők korreláltak a korábbi morfológiai és stimulációs-alapú adatokkal (16, 29, 30). A matematikai stimulációs modellt használva ki tudtuk mutatni a kommunikáns arteriák két vége közötti nyomáskülönbséget, melynek szintén szerepe lehet az erek kollaterizáló képességében. Ezt a megfigyelést korábban publikált morfológiai és stimulációs adatok is alátámasztják (31).

Az általunk alkalmazott lineáris modell egyik fő korlátja, hogy nem alkalmas a perifériás érellenállás modellezésére. Ily módon az efferens részen mért nyomás és áramlás értékeket úgy képezi, mintha az agyi arteriolák tónusa (és ezáltal a perifériás rezisztencia) változatlan lenne. Következésképpen a véráramlás értékek számítása során az adott betegben vagy alul- vagy túlbecsültek attól függően, hogy a modell által alkalmazott konstans ellenállások magasabbak vagy alacsonyabbak, mint az aktuálisan vizsgált betegben. Tanulmányunkban normál összevont konstansokat használtunk, ahhoz igen hasonlót, melyet korábban egy angiographiás adatokon alapuló modellben alkalmaztak (31). Egy korábbi megfigyelés szerint, amennyiben az ellátó erek épek, akkor attól függetlenül, hogy lineáris, vagy nem lineáris modellt alkalmazunk a vérátáramlás számítására, az eredmények nem különböznek (32). Le kell azonban szögezzük, hogy patológiás körülmények között a lineáris modell az áramlási és nyomásértékeket túlbecsüli a Willis-kör területén (31).

Mindezen korlátok ellenére sikerült betegből nyert egyedi adatokat tanulmányozni egy matematikai alapú keringésélettani modellen, és véráramlás, valamint vérnyomás értékeket számítottunk. Eredményeink összhangban voltak a TCCD kompressziós teszt és a boncolási eredmények során kapott eredményekkel. Mind az átmérő, mind a véráramlás magasabb volt a funkcionáló arteria communicansokban, mint a nem-funkcionálóknban, de az átmérőbeli különbségek nem magyarázták kielégítően a véráramlásbeli változásokat.

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a kollaterálisokon keresztüli véráramlás nemcsak az aktuális érátmérőtől függ, hanem az arteria communicansok két vége közötti nyomáskülönbségtől is. Ezen vérnyomásesést a Willis-körön belüli nyomáseloszlás befolyásolja, ennek megfelelően a többi ér átmérője, valamint a perifériás érellenállás is hatással van egy-egy érszegmentum áramlási viszonyaira. Ebből arra következtettünk, hogy valószínűleg nincs egy határérték átmérő a nem-funkcionáló arteria communicansok számára, amely alatt már biztosan nem funkcióképesek. Sokkal valószínűbb, hogy van egy átmérő tartomány, melyen belül az arteria communicans lehet funkcionáló vagy nem-funkcionáló is és ez az érátmérőn kívül más tényezőktől is függ. Jelen tanulmányunk eredményei, továbbá korábbi morphometriai vizsgálatok és matematikai szimulációk eredményei azt sugallják, hogy ez a tartomány 0.5-1.0 mm közé esik (16,29,30).

Sok vita folyik arról, hogy létezik-e haemodinamikai eredetű stroke (33). Kétségtelen, hogy carotis interna occlusiós betegnek csökkent az agyi véráramlása az azonos oldalon (néha az ellentétes oldalon is, steal fenomén jeleként), beszűkült lehet a vascularis rezerv kapacitása az obstruktív laesio oldalán (34, 35, 36), melyről úgy gondolják, hogy legalább részben az elégtelen kollaterálisok okozzák. Egyes szerzők leírtak típusos agyi infarktuszokat („watershed

„vagy határ-zóna infarktus), amelyek mellett gyakran elégtelen kollaterális hálózatot találtak. Eredményeink szintén alátámasztják azt a hipotézist, mely szerint bizonyos betegcsoportban a haemodinamikai elégtelenség felelőssé tehető az ischaemiás stroke kifejlődéséért. Ezért az a véleményünk, hogy nem-invazív morfológiai diagnosztikai eszközök (például MRI és Doppler), és funkcionális tesztek alkalmazása (mint a carotis kompressziós vagy vazoreaktivitás teszt) és preoperatív keringésmodellezés segítségével könnyebben kiválaszthatóak lesznek azon betegek, akiknél magasabb a haemodinamikai stroke veszélye. A haemodinamikai kritériumok alapján történő pontosabb betegkiválasztás egyes revascularizációs műtétek hatásosságát javíthatja.

E gondolatsor jegyében végeztünk cerebrális vazoreaktivitás-teszteket az a.carotis interna különböző súlyosságú stenosisa és occlusioja esetén. Szimptomás és tünetmentes carotis interna stenosisos és occlusiós betegek körében vizsgáltuk a cerebrovaszkuláris rezerv kapacitást és a cerebrális véráramlási sebességeket. Azt találtuk, hogy a nyugalmi áramlási sebességek hasonlóak az érintett és a nem érintett oldalon minden csoportban, míg a cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás lényegesen csökkent mértékű az érintett oldalon, mint a nem érintett oldalon minden csoportban, kivéve a tünetmentes stenosisos csoportot.

A betegek besorolása szimptomás és tünetmentes csoportokba a tanulmány elején fontos kérdést vetett fel. Az előző betegségekre és tünetekre vonatkozó igen részletes kérdőív (beleértve dysaesthesiák, átmeneti vagy végleges végtaggyengeségek, beszédzavarok, vizuális tünetek) kitöltése önmagában nem volt elégséges a csoportokba soroláshoz. Véleményünk szerint bizonyos esetekben átmeneti keringészavar enyhe és rövid lefolyású lehet, így a beteg nem feltétlenül emlékszik rá. Ezért a klinikai kritériumok mellett, morfológiai kritériumokat is bevezettünk és csak olyan betegeket soroltunk a tünetmentes csoportba, akiknek negatív anamnézis mellett negatív volt a koponya CT-je is.

Másik fontos metodikai pont a transcraniális Doppler és az acetazolamid vazodilatátor stimulus alkalmazása volt. Az acetazolamid széles körben elfogadott stimulus a cerebrális haemodinamikai tanulmányokban (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43). A gyógyszer hatása a karboanhidráz enzim gátlásán alapszik, így csökkenti az extracelluláris pH-t és növeli az extracelluláris pCO₂-t. Mind a csökkent pH, mind az emelkedett pCO₂ a cerebrális artériák vazodilatációját idézi elő.

Haemodinamikailag szignifikáns carotis stenosisok és occlusiók nyomás csökkenést idézhetnek elő a lézió oldalán. Több fontos mechanizmus ismert az extracranialis artéria stenosis és occlusio által veszélyeztetett haemodinamika kompenzálására. Ezek az utak lépésenként épülnek egymásra: Az első lépcsőfok a Willis-kör kollaterálisai (az arteria

communicans anterior és posterior), második lépcsőfok az ophthalmicus kollateralisok, míg a harmadik lépcsőfok a leptomeningealis arteriák. Végül, ha az összes kollateralis kompenzációs mechanizmus elégtelenné válik, az agyszövet képes fokozott oxigén felvételére a véráramból (44, 45).

Amennyiben az agyszövetben bizonyos nyomásesés következik be, autoregulációs vazodilatáció jön létre az agyi arteriolákban, hogy jobb szöveti perfúziót biztosítson a csökkent vaszkuláris rezisztencia révén. Az acetazolamid-teszt elméleti háttere a stenooclusiós lézióknál az, hogy a léziótól disztálisan létrejövő nyomásesés az artériák autoregulációs vazodilatációját hozza létre. Ha autoregulációs vazodilatáció létrejött, az arteriolák további dilatációja kisebb mértékű vagy nem lehetséges. A vazodilatátor stimulus hatására létrejövő reakció mértéke alapján a vazodilatációs válaszokat a következő csoportokba lehet beosztani: a.) csökkent mértékű véráramlás növekedés a nem stenotikus oldalon, b.) az áramlás növekedés teljes hiánya, c.) paradox áramlás csökkenés a nyugalmi értékhez képest.

Szimptómás carotis occlusiók embóliás (carotis törzsből a carotis externán keresztül transhemisphericus úton) és haemodinamikai stroke-ot hoznak létre (33). Az éves stroke incidencia 0-20% közötti (35, 46, 47). Az is nyilvánvaló, hogy veszélyeztetett vagy kimerült cerebrovaszkuláris reaktivitás „borderzone” infarktust okozhat, melynek prognózisa rosszabb: az együttes stroke incidencia 12,5% ha a cerebrovaszkuláris reaktivitás csökkent és 41,4% ha kimerült. A NASCET (48) tanulmányra alapozva, a szimptómás carotis occlusióból adódó ipsilateralis stroke rizikója 26%. Rendelkezésre állnak olyan adatok, melyek azt jelzik, hogy a szimptómás betegek csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás mérésének meghatározó jelentősége van azon betegek kiválasztására, akik intraoperatív shunt behelyezést igényelnek, és akiknél műtét utáni javulás várható az intracerebralis haemodynamikában (49). A cerebralis vazoreaktivitás mérések jelentősége tünetmentes betegeknél még mindig vita tárgyát képezi. Nighoghossian és munkatársai (43) nem találtak eltérést a CVR-ben aszimptómás és szimptómás betegekben, míg mások (50) azt találták, hogy tünetmentes stenosisos és occlusiós betegekben a CVR-ben oldal aszimmetria van. Egyes szerzők úgy találták, hogy a csökkent vazoreaktivitás, a haemodinamikai status 100%-os javulásához vezet cerebralis revaszkularizációt követően (51) és csökkent CVR nagyobb stroke incidenciát von maga után (41). Ezzel szemben Fürst és munkatársai arra mutattak rá, hogy a tünetmentes betegek nagy részénél a CVR normális marad (50). Ezen túlmenően Yonas és munkatársai azt találták, hogy a csökkent CVR-nek előrejelző szerepe van a szimptómás betegeknél, de nincs a tünetmentes betegek esetén (47).

Összevetve ezen megfigyeléseket a mi adatainkkal egyértelmű, hogy a vazodilatátor stimulus beadása statisztikailag szignifikáns változást csak a szimptomás carotis occlusiók és stenosisok esetében okozott. Ugyanez mondható el a cerebrovaszkuláris reaktivitásról is. Ekképpen az eredményeink egyik fontos eleme, hogy a szimptomás carotis stenosisos és occlusióos betegeknél a probléma egyik forrása a csökkent Willis-köri kollaterális kapacitás, amelyet a csökkent mértékű rezerv kapacitás jelez. Hasonló megfigyelést írt le Derdeyn PET OEF mérésekkel, miszerint azon betegek, akiknél emelkedett volt az OEF, nagyobb valószínűséggel voltak szimptomásak (52).

Tünetmentes betegeknél az MCAV maximális százalékos növekedése (cerebrovascularis rezerv kapacitás, CRC) hasonló értékű maradt mindkét oldalon a vazodilatátor gyógyszer beadását követően. A CRC oldal aszimmetria index számításánál csak a tünetmentes stenosisos betegeknél találtunk közel normál értéket. Noha az 1.-es ábrán szereplő különbségek statisztikailag szignifikánsak és jelzik, hogy az azonos oldalon csökkent haemodinamikai állapotok várhatóak szimptomás stenosis, occlusio és tünetmentes occlusio esetén, meg kell említenünk, hogy a standard deviációk mindegyik csoportban viszonylag magasak. Az adatok nagymértékű egyéni variabilitásra utalnak annak ellenére, hogy jól demonstrálható statisztikai különbségek vannak jelen. Az adatok további elemzése alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a szimptomás occlusióos csoportban 1 esetben steal fenomént, 2 esetben csökkent reaktivitást észleltünk, míg a szimptomás occlusióos csoportban 2 esetben steal-fenomént és 6 esetben csökkent rezerv kapacitást figyeltünk meg. Ami a stenosisokat illeti, a tünetmentes csoportban 1, míg a szimptomás csoportban 6 csökkent mértékű rezerv kapacitást találtunk. Így egyes esetekben veszélyeztető haemodinamikai állapotok fejlődhetnek ki, melyek revaszkularizációs műtétet tehetnek szükségessé. További olyan prospektív randomizált tanulmányok szükségesek, ahol a beteg kiválasztás haemodinamikai kritériumok alapján történik annak igazolására, hogy a carotis endarterectomia és extra-intracranialis bypass műtétek klinikai hatásossága növelhető-e. A tanulmányok eredményeitől függően a haemodinamikai veszélyeztetettség felismerése hozzájárulhat a revaszkularizációs műtétek indikációjához.

Új kutatási eredmények

1. A hazai és nemzetközi irodalomban is jelentősnek mondható nagyságú autopsiás anyagon tanulmányoztuk nem stroke miatt elhunyt betegekben a Willis-kör morfológiáját és az egyes szegmentumok átmérő adatait.
2. A nemzetközi irodalomban is elsőként alkalmaztunk lineáris keringésélettani modellt annak tanulmányozására, hogy a Willis-köri kollaterálisok működőképessége szempontjából a funkcionális transcraniális Doppler vizsgálatok alapján mi tekinthető kritikus átmérőnek az a. communicans anterior és posteriorok vonatkozásában.
3. 62 hemodinamikailag szignifikáns symptomás és asymptomás carotis stenosisban vagy occlusióban szenvedő beteg agyi ereinek vazoreaktivitás vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy arteria carotisok tünetmentes occlusioja hemodinamikai szempontból hasonlóan viselkedik, mint a symptomás stenosis és occlusio.

6. Összefoglalás

A Willis-körök morfológiai analízisét végeztük nem stroke-os betegpopulációban. A száztíz eltávolított Willis-körből huszonöt esetben (22,7%) találtunk inkomplett kört, vagyis olyan rendszert, mikor egy vagy több ér hiánya, vagy eltérő lefutása miatt az ív nem zárult be.

A teljesnek Willis-köröknek leírtuk az anatómiai variációit, ahol valamelyik ér rendellenes helyen szájazott vagy duplikációk voltak fellelhetőek. Ezek a variációk nyilvánvalóan nem befolyásolták a kollaterális kapacitást, minthogy mindegyik esetben teljes körről volt szó.

Megállapítottuk az egyes érszegmentumok átlagos átmérőit, hosszát valamint összehasonlítottuk a páros erek esetén a két oldal átmérőit is.

Matematikai keringés-élettani modellt alkalmaztunk a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára. A prémortem készült színkódolt transcranialis Doppler vizsgálatok eredményei alapján osztályoztuk a Willis-köri kollaterálisokat funkcionalitás alapján.

A TCCD vizsgálatok eredményei alapján az arteria communicans anteriorokat és posteriorokat két csoportra bontottuk: a funkcionalitást mutató és a nem funkcióképes kollaterálisokra. A funkcióképes kollaterálisok érátmérő szignifikánsan magasabbak voltak, mint a nem funkcióképesnek ítélt erek átmérői. Az kollaterálisok egyes érszegmentumaiban számított véráramlási értékek szignifikánsan különböztek a funkcióképes és a nem funkcióképes erek esetén.

Cerebrális vazoreaktivitás-tesztet végeztünk az a. carotis interna különböző súlyosságú stenosisa és occlusiója esetén. A vizsgálatunkban a különböző súlyosságú carotis atheroscleroticus laesiok esetén arra kerestük a választ, hogy az agyi erek vazodilatációs kapacitása különbözik-e a tünetmentes és tünettel rendelkező betegekben haemodynamikailag szignifikáns carotis stenosisok és occlusiók esetén.

A nyugalmi áramlási sebesség értékek nem különböztek a két oldal között, azaz egyik csoportban sem volt áramlási asymmetria. Ehhez hasonlóan nem volt különbség a két oldal áramlási sebesség értékei között a tünetmentes csoportokban az acetazolamid adását követően sem. Ezzel szemben a tünettel rendelkező betegekben a stenosisos csoportban jelentős oldalkülönbség volt észlelhető és ez volt a jellemző az occlusióval rendelkező betegekben is 15 perccel a vazoaktív szer beadása után is.

Sikerült betegből nyert egyedi adatokat tanulmányozni egy matematikai alapú keringésélettani modellen, és véráramlás, valamint vérnyomás értékeket számítottunk.

Eredményeink összhangban voltak a TCCD kompressziós teszt és a boncolási eredmények során kapott eredményekkel. Mind az átmérő, mind a véráramlás magasabb volt a funkcionáló arteria communicansokban, mint a nem-funkcionálóknban.

Egyértelmű, hogy a vazodilatátor stimulus beadása statisztikailag szignifikáns változást csak a szimptomás carotis occlusiók és stenosisok esetében okozott. Ugyanez mondható el a cerebrovaszkuláris reaktivitásról is.

A haemodinamikai kritériumok alapján történő pontosabb betegkiválasztás egyes revascularizációs műtétek hatásosságát javíthatja.

Summary

We have done a morphological analysis of the circle of Willis on a non-stroke population. From the removed hundred and ten circles of Willis we have found twenty five (22,7%) incomplete circles, where due to the absence of one or more arteries the circle is not completely closed.

We have described the anatomic variations of the complete circle of Willis, where we have found duplications or abnormal anatomy of the arteries. These anatomic variations did not affect the collateral capacity since they were all complete circles. We determined the average diameter and length of the arterial segments and in case of arteries that are in pairs we compared the diameters of the two sides. We have applied a special flow circulation model based on mathematical formula to examine the collateral function of the circle of Willis. Based on the pre-mortem performed transcranial colour coded Doppler (TCCD) examinations we classified the collaterals according to function.

Depending on the results of the TCCD we classified the collaterals into two groups: functioning and non- functioning ones. The diameters of the functioning collaterals were significantly higher than that of the non-functioning ones. The calculated blood flow parameters were significantly different in the arterial segments of the circle of Willis in the functioning than in the non-functioning collaterals. We have performed cerebral reactivity tests in case of patients with different severity of internal carotid stenosis and occlusions. With our examinations we intended to find out whether there is a difference in the vasodilator capacity of the cerebral arteries in case of symptomatic and symptom-free patients with haemodynamically significant carotid stenosis and occlusions. There was no difference between the velocities of the two sides in case of resting and there was no side asymmetry in any group. Likewise there was no difference in the flow velocity values between the sides in case of the symptom-free group after the administration of acetazolamide. In the symptomatic group on the contrary there was a significant difference between the two sides 15 minutes after the administration of acetazolamide. We have managed to enter data obtained by TCCD measurements of patients into a lineal fluid model based on mathematics

and calculate blood pressure and blood flow velocities. Our results were consentaneous with the result of the TCCD compression tests and the pathological findings. Both the diameters and the velocity values were higher in the functioning than in the non functioning communicating arteries. It is obvious that the administration of the vasodilator stimuli made a statistically significant change only in case of the symptomatic carotid artery stenosis and occlusion. The same applies for the cerebrovascular reactivity. A more careful patient selection based on haemodynamical criteria can improve the affectivity of certain vascular surgical operations.

7. Irodalomjegyzék

1. Aburahma AF, Mousa AY, Stone PA: Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2011 Nov;54(5):1502-10. Epub 2011 Sep 9.
2. Demirel S, Attigah N, Bruijnen H, Ringleb P, Eckstein HH, Fraedrich G, Böckler D; SPACE Investigators: Multicenter experience on eversion versus conventional carotid endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis: observations from the Stent-Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy (SPACE-1) trial. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1865-71. Epub 2012 Apr 10
3. Kret MR, Young B, Moneta GL, Liem TK, Mitchell EL, Azarbal AF, Landry GJ. Results of routine shunting and patch closure during carotid endarterectomy. *Am J Surg.* 2012 May;203(5):613-7. Epub 2012 Mar 15.
4. Aburahma AF, Stone PA, Hass SM, Dean LS, Habib J, Keiffer T, Emmett M: Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. *J Vasc Surg.* 2010 May;51(5):1133-8. Epub 2010 Mar 29.
5. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, Huang J, Perler BA, Tamargo RJ: Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. *Neurosurgery.* 2007 Dec;61(6):1170-6; discussion 1176-7.
6. Lo WB, Ellis H: The circle before willis: a historical account of the intracranial anastomosis. *Neurosurgery.* 2010 Jan;66(1):7-18; discussion 17-8.
7. Bender M, Olivi A, Tamargo RJ: Iulius Casserius and the First Anatomically Correct Depiction of the Circulus Arteriosus Cerebri (of Willis). *World Neurosurg.* 2011 Dec 9
8. Rengachary SS, Xavier A, Manjila S, Smerdon U, Parker B, Hadwan S, Guthikonda M. The legendary contributions of Thomas Willis (1621-1675): the arterial circle and beyond. *J Neurosurg.* 2008 Oct;109(4):765-75
9. Kenney CA. A historical review of the illustrations of the circle of Willis from antiquity to 1664. *J Biocommun.* 1998;25(2):26-31.
10. van Gijn J, Gijssels JP. Willis and his circle. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(12):A4653. Dutch.
11. Hoksbergen AW, Majoie CB, Hulsmans FJ, Legemate DA: Assessment of the collateral function of the circle of Willis: three-dimensional time-of flight MR angiography compared with transcranial color-coded duplex sonography. *Am J Neuroradiol* 2003;24:456-462.
12. Krabbe-Hartkamp M, van der Grond J, de Groot J-C, Algra A, Hillen B, Breteler MMB, Mali WPTM: Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology* 1998;207:103-111.

13. van Kooij BJ, Hendrikse J, Benders MJ, de Vries LS, Groenendaal F: Anatomy of the circle of Willis and blood flow in the brain-feeding vasculature in prematurely born infants. *Neonatology* 2010;97:235-241.
14. Kapoor K, Singh B, Dewan LIJ: Variations in the configuration of the circle of Willis. *Anat Sci Int* 2008;83:96-106.
15. Tsuchiya T, Yasaka Y, Yamaguchi T, Kimura K, Omae T: Imaging of the basal cerebral arteries and measurement of blood flow velocity in adults by using transcranial real-time color flow Doppler sonography. *Am J Neuroradiol* 1991;12:497-502.
16. Cassot F, Vergeur V, Bossuet P, Hillen B, Zagzoule M, Marc-Vergnes JP. Effects of anterior communicating artery diameter on cerebral hemodynamics in internal carotid artery disease. *Circulation*. 1995;92:3122-3131.
17. Cassot F, Zagzoule M, Marc-Vergnes JP. Hemodynamic role of the circle of Willis in stenoses of internal carotid arteries. An analytical solution of a linear model. *J Biomech*. 2000;33:395-405.
18. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, Csáti G, Siró P, Fülesdi B: Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:191-198.
19. Yamaguchi H, Kudoh T, Sugimoto K, Takahashi M, Kishibe Y, Okazawa H: Pattern of collaterals, type of infarct and haemodynamic impairment in carotid artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1697-1701.
20. Lal BK, Beach KW, Sumner DS: Intracranial collateralization determines hemodynamic forces for carotid plaque disruption. *J Vasc Med Biol* 2011;23:1461-1471.
21. Lee JH, Choi CG, Kim DK, Kim GE, Lee HK, Suh DC: Relationship between circle of Willis morphology on 3D time-of-flight MR angiograms and transient ischaemia during vascular clamping of the internal carotid artery during carotid endarterectomy. *Am J Neuroradiol* 2004;25:558-564.
22. Depippo PS, Ascher E, Scheinmann M, Yorkovich W, Hingorani A: The value and limitations of magnetic resonance angiography of the circle of Willis in patients undergoing carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7:27-32.
23. Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, de Vos HJ, Jacobs NJ: Influence of the collateral function of the circle of Willis on hemispherical perfusion during carotid occlusion as assessed by transcranial color-coded duplex ultrasonography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:486-492.
24. Kuroda H, Ogasawara K, Hirooka R, Kobayashi M, Fujiwara S, Chida K, Ishigaki D, Otawara Y, Ogawa A: Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in preoperative single-slab-3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 2009;64:1065-1072.

25. Baumgartner RW, Baumgartner I, Schroth G: Diagnostic criteria for transcranial color-coded duplex sonography evaluation of cross-flow through the circle of Willis in unilateral obstructive carotid artery disease. *J Neurol.* 1996;243:516-521.
26. Nedlemann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner R, Malferrari G, Seidel G, Kaps M, for the TCCS Consensus Group: Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke* 2009;40:3238-3244.
27. Hillen B: The variability of the circle of Willis: univariate and bivariate analysis. *Acta Morphol Neerl Scand* 1986;24:87-101.
28. Kamath S: Observations on the length and diameters of vessels forming the circle of Willis. *J Anat* 1981;133:419-423.
29. Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Johnstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, Pelc NJ, Enzmann DR. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med.* 1994 Jun 2;330(22):1565-70.
30. Hoksbergen AW, Fülesdi B, Legemate DA, Csiba L. Collateral configuration of the circle of Willis: transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1346-51.
31. Cieslicki K, Ciesla D. Investigations of flow and pressure distributions in physical model of the circle of Willis. *J Biomech.* 2005 Nov;38(11):2302-10.
32. Piechnik S, Cielicki K, Ciesla D, Czosnyka M: Problems in application purely linear models in cerebral circulation. *J Biomech* 2002;35:553-554.
33. Klijn CJM, Kappelle LJ, Tulleken CAF, van Gijn J: Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997;28:2084-2093.
34. Vorstrup S, Zbornikova V, Sjöholm H, Skoglund L, Ryding E. CBF and transcranial Doppler sonography during vasodilatory stress tests in patients with common carotid artery occlusion. *Neurol Res.* 1992;14:31-38.
35. Hasegawa Y, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Minematsu K, Nishimura T. Sequential change of hemodynamic reserve in patients with major cerebral artery occlusion or severe stenosis. *Neuroradiology.* 1992;34:15-21.
36. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL K, Irsch CM, Einhaupl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke.* 1990;21:1306-1311.
37. Cikrit DF, Dalsing MC, Lalka SG, Burt RW, Sawchuk AP, Solooki BA. The value of acetazolamide single photon emission computed tomography scans in the preoperative evaluation of asymptomatic critical carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1999;30:599-605.

38. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Bakke SJ. Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. *Stroke* 1994;25:621-626.
39. Detre JA, Samuels OB, Alsop DC, Gonzalez-at JB, KAsner SE, Raps EC. Noninvasive magnetic resonance imaging evaluation of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in patients with cerebrovascular stenosis. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:870-875.
40. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Neuwirth Gy, Legemate D, et al. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1840-1845.
41. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996;27:2188-2190.
42. Hartl WH, Janssen I, Fürst H. Effect of carotid endarterectomy on patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1952-1957.
43. Nighoghossian N, Trouillas P, Philippon B, Itti R, Adeleine P. Cerebral blood flow reserve assessment in symptomatic versus asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1010-1013.
44. Derdeyn CP, Grubb RL Jr., Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment. Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999;53:251-259.
45. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Int Med* 1987;106:27-35.
46. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992;23: 171-174.
47. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 1993;79:483-489.
48. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagen GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-1758.
49. Weiler C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U. Clinical and hemodynamic impacts of low-flow infarcts. *Stroke* 1991;22:1117-1123. Provinciali L, Ceravolo MG, Minciotti P. A transcranial Doppler study of vasomotor reactivity in asymptomatic occlusion. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:27-32.
50. Fürst H, Hartl WH, Janssen I. Patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1193-1200.

51. Hosoda K, Fujita S, Kawaguchi T, Shose Y, Shibata Y, Tamaki N. Influence of degree of carotid artery stenosis and collateral pathways and effect of carotid endarterectomy on cerebral vasoreactivity. *Neurosurgery* 1998;42:988-994.
52. Derdeyn CP, Videen TO, Simmons NR, Yundt KD, Fritsch SM, Grubb RL Jr., et al. Count-based PET method for predicting ischemic stroke in patients with symptomatic carotid arterial occlusion. *Radiology* 1999;212:499-506.

Iktatószám: DEENKÉTK/11/2014.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Orosz László

Neptun kód: G5BWUN

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

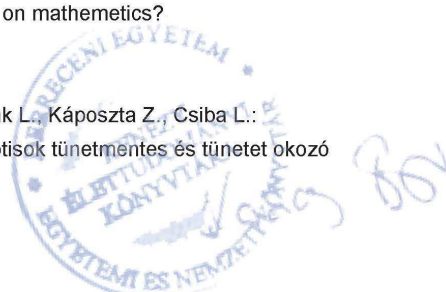
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Orosz, L.**, Hoksbergen, A.W., Molnár, C., Síró, P., Cassot, F., Marc-Vergnes, J., Fülesdi, B.: Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis.
J. Neurol. Sci. 287 (1-2), 94-99, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.049>
IF:2.324
2. **Orosz, L.**, Fülesdi, B., Hoksbergen, A., Settakis, G., Kollár, J., Limburg, M., Csécesei, G.: Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions.
Surg. Neurol. 57 (5), 333-339, 2002.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(02\)00689-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(02)00689-4)
IF:1.017



További Közlemények

3. Kanyári Z., Kincses Z., **Orosz L.**, Juhász B., Tanyi M., Lukács G., Damjanovich L.: A laparoszkópia elterjedése a lépsebészetben haematológiai kórképek esetén =Increasing dominance of laparoscopic techniques in the surgery of the spleen in hematologic syndroms.
Magyar Seb. 59 (1), 7-11, 2006.
4. Fleischmann, E., Lenhardt, R., Kurz, A., Herbst, F., Fülesdi, B., Greif, R., Sessler, D.I., Akça, O., **The Outcomes Research Group**: Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: A randomised trial.
Lancet. 366 (9491), 1101-1107, 2005.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67422-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67422-3)
5. Kanyári Z., **Orosz L.**, Juhász B., Tanyi M., Németh E., Trón L., Damjanovich L., Lukács G., Kálvin B.: A pozitronemissziós tomográfia (PET) szerepe a colorectalis carcinomák lokális recidívájának és metasztázisainak felismerésében =The role of positron emission tomography (PET) in the detection of local recurrence and metastases of colorectal cancer.
Magyar Seb. 58 (3), 179-183, 2005.
6. Tanyi M., Kanyári Z., **Orosz L.**, Juhász B., Lukács G., Damjanovich L.: A HNPCC klinikai jelentősége, korai felismerésének sebészi vonatkozásai.
Magyar Seb. 57 (5), 267-278, 2004.
7. Kanyári Z., Kincses Z., Juhász F., **Orosz L.**, Juhász B., Balázs G.: Laparoszkópos cholecystectomiák szövődményei =Complications of laparoscopic cholecystectomy.
Magyar Seb. 54 (2), 80-83, 2001.
8. **Orosz L.**, Kanyári Z., Síró P., Molnár C., Uray É., Fülesdi B.: A Willis-köri kollaterális kapacitás vizsgálatának klinikai jelentősége: Hogyan hasznosítható a mindennapi érsebészeti gyakorlatban egy matematikai alapú keringés-élettani modell? = Clinical importance of assessment of collateral capacity in the circle of Willis : how does the daily vascular surgical practice benefit from a physiological flow model based on mathematics?
Magyar Seb. 54 (2), 110-114, 2001.
9. Fülesdi B., Valikovics A., **Orosz L.**, Oláh L., Limburg M., Dink L., Káposzta Z., Csiba L.: Cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata az arteria carotisok tünetmentes és tünetet okozó atheroscleroticus laesioiban szenvedő betegekben.
Orv. Hetil. 139 (11), 623-628, 1998.



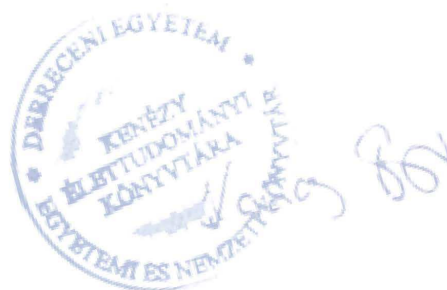
10. Kozlovsky B., Olvasztó S., **Orosz L.**: A peripheriás érbetegség sebészete diabetes mellitusban.
Magyar Belorv. Arch. 46 (Suppl.3.), 155-160, 1993.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 3.341

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3.341

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

Debrecen, 2014.01.20



8. Tárgyszavak

Willis-kör

Carotis stenosis és occlusio

Kollateralis kapacitás

Cerebrális hemodinamika

Transzkraniális szinkódolt Doppler

Cerebrovaszkuláris reaktivitás és rezerv kapacitás

Acetazolamid

Matematikai modellezés

Keywords

Circle of Willis

Carotid artery stenosis and occlusion

Collateral capacity

Cerebral haemodynamics

Transcranial color coded duplex sonography

Cerebrovascular reactivity and reserv capacity

Acetazolamid

Mathematical modeling

9. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak az egyetemi doktori értekezés alapjául szolgáló munkák elvégzésében, akiknek szakmai és baráti segítségére végig számíthattam.

Szeretném elsősorban megköszönni témavezetőmnek, **Dr. Fülesdi Béla** professzor Úrnak, a sokéves önzetlen segítségét, a nélkülözhetetlen tanácsait, baráti útmutatását és hogy a tudományos munkában szerzett kimagasló jártasságát velem megosztotta és végig irányított a dolgozat elkészítésében.

Köszönettel tartozom **Dr. Damjanovich László** professzort Úrnak a Sebészeti Intézet igazgatójának, amiért lehetővé tette, hogy a dolgozat létrejöhesse és hogy sokoldalúan támogatott szakmai feladataimban, klinikai és tudományos munkámban.

Végezetül köszönöm családom támogatását, bátorítását, külön kiemelném édesapám,

Dr. Orosz László támogatását, aki egész életemben példaképem, motiváló tényezőm volt.

10. Függelék (az értekezés alapjául szolgáló in extenzió közlemények)

1. **Orosz L**, Hoksbergen AW, Molnar Cs, Siró P, Cassot F, Marc-Vergnes JP, Fülesdi B: Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis. J. Neurol. Sci. 287 (1-2), 94-99 2009
2. **Orosz L**, Fülesdi B, Hoksbergen A, Settakis G, Kollár J, Limburg M, Csécsei G. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions. Surg Neurol. 2002 May;57(5):333-339