

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

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**

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

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

Írta: Dr. Orosz László

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

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

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Nemes Attila, az MTA doktora
	Prof. Dr. Molnár Péter, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék könyvtára, 2014.
március 25. 11 óra

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Balla József, az MTA doktora
Prof. Dr. Barzó Pál, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Balla József, az MTA doktora
	Prof. Dr. Barzó Pál, az MTA doktora
	Prof. Dr. Nemes Attila, az MTA doktor
	Prof. Dr. Molnár Péter, az MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme, 2014. március 25.
13 óra

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. 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. Más szerzők a rutin shunt-védelmet javasolják.

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. 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. 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 előrejelzésére.

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. Kérdésfelvetések/célkitűzések:

a. *A Willis-körök morfológiai analízise nem stroke-os betegpopulációban.*

A felépítés és az egyes érszegmentek átmérő- illetve hosszértékeinek tanulmányozása. A vizsgálatssorozattal 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.

b. *Matematikai keringéselettani 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 arterai 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.

c. *Cerebrális vazoreaktivitás-tesztek az a. carotis interna különböző súlyosságú sztenózisai és okklúziója esetén.* A harmadik 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.

3. Betegek és módszerek

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-élettani 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.

a. 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 elmetezett 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, elmetzésével.

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 végétől körülbelül két milliméterre, valamint az érszegmentumok közepén. Ily módon egy Willis-körből nyolc hosszúsági és negyvenkét fél-kerület értéket kaptunk.

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 terület felének tekintettük. Ennek megfelelően $d = \{(mért\ érték) \times 2\} / 3,14$ képlet segítségével kiszámíthatóak lettek az érátmérők. Mind a hossz-mind pedig az átmérő értékeinek vonatkozásában elvégeztük a két oldal (páros érszegmentumok esetén), valamint a férfiak és a nők összehasonlítását is.

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

Willis-köri 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.

b. 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 vizsgálathoz Hewlett-Packard Sonos 2000 típusú készüléket használtuk. 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. 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 megvizsgálására, hogy a vizsgált Willis-körök funkcionálisan hogyan viselkednek, carotis compressios tesztet végeztünk. Ennek során az arteria communicans anterior funkcionalitását úgy vizsgáltuk, hogy az egyik oldalon komprimáltuk az arteria carotis communist 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 csúcsebesség 20%-al, vagy annál jobban megemelkedett.

Azokban a betegeken, akiknek valamelyik oldalon carotis occlusiójuk volt, az arteria communicans anterior funkcionalitását úgy ítéltük meg, hogy megvizsgáltuk: az occusioval 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 communisok kompresszióját közvetlenül a clavicula fölött végeztük és nem tarthatott tovább, mint 4 szívciklus. 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 elhalálózását 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. 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 segmentumai és az arteria communicans posteriorok), valamint c) egy efferens részből (az a. cerebri anteriorok A2 segmentumai és az arteria cerebri posteriorok P2 segmentumai, valamint az a. cerebri mediák.). Az afferens és a Willis-köri adatok bevitelkor 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.

Az anyag feldolgozása során figyelembe kellett vennünk, hogy a betegeink közül 9 esetben volt lehetséges a kétoldali carotis kompresszió a prémortem ultrahang vizsgálat során. 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 értékeit. Az adatok feldolgozásához a nem-parametrikus Wilcoxon signed rank tesztet használtuk. A különbségeket $P < 0.05$ esetben tekintettük szignifikánsnak.

c. 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 stenosiszt 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 átlag 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 rezervet (CRC), mint az acetazolamid adás után létrejött maximális áramlási sebesség fokozódást definiáltuk és az alábbiak szerint számítottuk:

$$CRC = 100 \times (MCAV_{AZMAX} - MCAV_{REST}) / MCAV_{REST}$$

(Ahol $MCAV_{AZMAX}$ az acetazolamid adását követően mért maximális áramlási sebesség.)

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-korrektúrával. 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

a. A Willis-körök morfológiai analízise nem stroke-os betegpopulációban

Anatómiai malformációk

A száztíz 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:

- Tizenegy esetben (10%) a bal oldali a. communicans posterior teljes hiányát írtuk le.
- Nyolc esetben (7,27%) a jobb oldali a. communicans posterior hiányzott.
- Négy esetben (3,63%) találtuk azt, hogy mindkét oldalon az a. communicans posteriorok teljes egészükben hiányoztak.
- Egy esetben (0,9%) a bal oldali a. communicans posterior nem zárta be a kört, hanem laterális irányban elhúzódott.
- 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.

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, de valamelyik ér rendellenes helyen szájadzott vagy duplikációk voltak fellelhetőek. Ezek megoszlása az alábbi volt:

- Hét esetben (6,36%) találtunk kettős a. communicans anteriort.

- Egy esetben (0,9%) volt a jobb a. cerebri anterior első szakasza dupla, mégpedig oly módon, hogy kívülről megkerülte az a. communicans anterior torkolatát.
- Egy esetben (0,9%) találtuk az a. communicans anterior villa típusú elágazódását.
- 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.
- 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.
- Egy preparátumon (0,9%) mindkét a. communicans posterior a bal oldali a. cerebri posteriorból eredt.
- Egyszer (0,9%) találtuk a bal a. cerebri posterior első szakaszának kettőződését.
- Végül egy esetben (0,9%) fordult elő, hogy a jobb a. communicans posterior az azonos oldali a. cerebri mediába torkollott, jóval laterálisabban a megszokottól.

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

b. *Matematikai keringéselettani modell alkalmazása a Willis-köri kollaterálisok funkcionális képességének vizsgálatára*

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 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 féloldali hiányt pedig újabb öt esetben dokumentálhattunk. Mindkét oldalon funkcióképes arteria communicans posteriort 4 esetben találtunk, két esetben pedig az arteria cerebri posterior foetalis konfigurációját sikerült igazolni.

Az adatok matematikai modellezése: A 4.1. táblázatban az érátmérők, az érhosszak és az érszegmentumok két vége közötti nyomáskülönbség eredményeit foglaltuk össze.

4.1. 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 4.2.táblázatban bemutatjuk a Willis-kör egyes érszegmentumainak számított agyi vérátáramlás értékeit is.

4.2. 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 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.

c. 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 nyugalmi állapotban és acetazolamid provokáció után: 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:

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 symptomás 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. Noha az asymptomás stenosisok kivételével valamennyi steno-occlusiv 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 indokoltá, mert 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 occlusioja volt, a nem funkcióképes a. communicans anterior 7-szeresen a nem funkcióképes a. cerebri posterior 3-szorosan fokozza az ischaemiás stroke rizikóját. Hasonló eredményeket közöltek japán szerzők is, akik igazolták, hogy carotis interna occlusio esetén a kollaterális kapacitás elégtelensége az ischaemiás stroke független rizikófaktora. A közelmúltban az is igazolódott, hogy az intracranialis kollaterális hálózat jellegzetessége meghatározzák azokat a haemodynamikai körülményeket, amelyek

hozzájárulhatnak a carotis plaque-ok rupturájához. Ami a carotis rekonstrukciókat illeti, az irodalmi adatok tanúsága szerint a kollaterális kapacitásnak két fontos esetben lehet jelentősége, ez pedig az endarterectomiák kirekesztési szakasza, valamint a keringés végleges ráengedését követő haemodynamikai következmények. Több vizsgálat is igazolta, hogy inkomplett Willis-körök esetén a kirekesztési szakban a cerebralis ischaemia veszélye nagyobb lehet. 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. 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, de ezen kívül az életkor és a nem is meghatározó szerepet játszik. 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. Ami az érátmérőket illeti, az általunk alkalmazott módszerrel meghatározott érátmérők teljes mértékben megegyeznek az indiai patológiai vizsgálattal és a Krabbe-Hartkamp által végzett MR angiographiás átmérőkkel. 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 érátmérőkön 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. Az elmúlt évtizedben kifejlesztett és elterjedt transcranialis színkódolt duplex UH módszer képes a vizsgált erek sokkal pontosabb elkülönítésére azáltal, hogy színkódolt 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. A módszer előnye, hogy ágy mellett végezhető, ismételhető és a szenzitivitása az egyéb módszerekkel összehasonlítva . 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 tesztet ítéltük meg betegeink willis-köri funkcióit, majd azt követően az eredményeket részben a boncolást követő morfológiai vizsgálattal, részben a lineáris keringéselettani modell eredményeivel vetettük össze.

A boncolást követően meghatározott érátmérők néhány tized mm-rel alacsonyabbak voltak, mint néhány korábbi közleményben szereplő értékek, ugyanakkor ezen anyagok érszegmentum-hosszaival a mi preparátumaink adatai jó egyezést mutattak. Az eltérés magyarázatául azt feltételezzük, hogy az említett két vizsgáló formalimban 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 . A postmortem vizsgálatok során eltávolított preparátumoknál ugyanakkor minden esetben figyelembe kell venni azt is, hogy szükségképpen az intraluminalis 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, 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. 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.

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. 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. Le kell azonban szögezzük, hogy patológiás körülmények között a lineáris modell az áramlási és nyomásértékeket túlbecsüli a Willis-kör területén.

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-funkcionálóknak, de az átmérőbeli különbségek nem magyarázták kielégítően a véráramlásbeli változásokat.

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a kollaterálisokon keresztüli véráramlás nemcsak az aktuális érátmértől 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 érátmértől 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.

Sok vita folyik arról, hogy létezik-e haemodinamikai eredetű stroke. Kétségtelen, hogy carotis interna occlusio-s 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, melyről úgy gondolják, hogy legalább részben az elégtelen kollaterálisok okozzák. Egyes szerzők leírtak típusos agyi infarktusokat („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 morphologiai 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 occlusio-ja esetén. Szimptomás és tünetmentes carotis interna stenosisos és occlusios betegek körében vizsgáltuk a cererovaszkuláris 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 sztenózisos 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 methodikai pont a transcraniális Doppler és az acetazolamid vazodilatátor stimulus alkalmazása volt. Az acetazolamid széles körben elfogadott stimulus a cerebrális

haemodinamikai tanulmányokban . A gyógyszer hatása a karboanhidráz enzim gátlásán alapszik, így csökkenti az extracelluláris pH-t és növeli az extracelluláris pCO_2 -t. Mind a csökkent pH, mind az emelkedett pCO_2 a cerebrális artériák vazodilatációját idézi elő.

Haemodinamikailag szignifikáns carotis stenosisok és occlusiok 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 ophtalmicus kollaterálisok, míg a harmadik lépcsőfok a leptomeningealis artériák. Végül, ha az összes kollaterális kompenzációs mechanizmus elégtelenné válik, az agyszövet képes fokozott oxigén felvételére a véráramból.

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 steno-occlusio 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 occlusio-k embóliás (carotis törzsből a carotis externán keresztül transhemisphericus úton) és haemodinamikai stroke-ot hoznak létre. Az éves stroke incidencia 0-20% közötti. 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 tanulmányra alapozva, a szimptómás carotis okklúzióból 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 intracerebrális haemodynamikában. A cerebrális vazoreaktivitás mérések jelentősége tünetmentes betegeknél még mindig vita tárgyát képezik. Nighoghossian és munkatársai nem találtak elérést a CVR-ben aszimptómás és szimptómás betegeknél, míg mások azt találták, hogy tünetmentes stenosis-os és occlusio-s betegeknél a CVR-ben oldal

aszimmetria van. Egyes szerzők úgy találták, hogy a csökkent vazoreaktivitás, a haemodinamikai status 100%-os javulásához vezet cerebralis revaszkularizációt követően és csökkent CVR nagyobb stroke incidenciát von maga után. Ezzel szemben Fürst és munkatársai arra mutattak rá, hogy a tünetmentes betegek nagy részénél a CVR normális marad. Ezen túlmenően Yonas és munkatársai azt találták, hogy a csökkent CVR-nek előrejelző szerepe van a szimptomás betegeknél, de nincs a tünetmentes betegek esetén.

Összevetve ezen megfigyeléseket a mi adatainkkal egyértelmű, hogy a vazodilatátor stimulus beadása statisztikailag szignifikáns változást csak a szimptomás carotis occlusio és stenosisok esetében okozott. Ugyanez mondható el a cerebrovaszkuláris reaktivitásról is. Ekképpen az eredményeink egyik fontos eleme, hogy a szimptomás carotis stenosisos és occlusios 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.

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 occlusios csoportban 1 esetben steal fenomént, 2 esetben csökkent reaktivitást észleltünk, míg a szimptomás occlusios 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.

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 fellelhetők. 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 vazoaktiv 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 szimptómás 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.

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

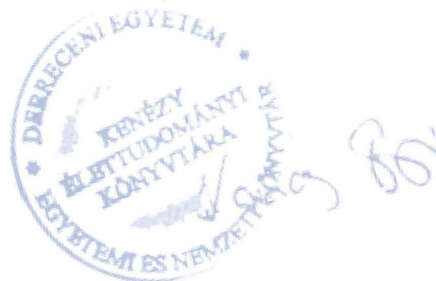
Jelölt: Orosz László

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., Csécsei, 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 sebészeti 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

