

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Siró Péter

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

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Morfológiai és funkcionális agyi ér ultrahang vizsgálatok a stroke rizikófaktoraiban

Dr. Siró Péter

Témavezető:

Dr. Fülesdi Béla az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

Bevezetés

A legfontosabb cardiovascularis rizikófaktorok és az anesztéziával kapcsolatos perioperatív szövődmények gyakoriságával kapcsolatos epidemiológiai vizsgálatok tanúsága alapján mind a hypertonia, mind a diabetes mellitus fokozott veszélyt jelent. A perioperatív cardiovascularis szövődmények az átlagpopulációban 6% körüli gyakoriságúak, ez az arány hypertonia esetén 11-12% között, diabetes mellitus esetén 9% körül van. Chronicus hypertonia esetén ez a fokozott rizikó a perioperatív időszakban leggyakrabban a bal kamra dysfunctio fokozódását, cerebrovascularis betegségek és renalis elégtelenség megjelenését jelenti. A diabeteses betegekben a perioperatív szövődmények közül az átlagpopulációhoz képest 3,5-szer gyakoribb neurológiai szövődmény-ráta, valamint 5-ször gyakrabban előforduló vesedysfunctio emelendő ki. Az adatokból egyértelmű, hogy mindkét rizikófaktor perioperatív szövődmény-listáján előkelő helyen szerepelnek az agyi vérkeringés károsodásából adódó neurológiai szövődmények. A perioperatív neurológiai dysfunctiók kórélettani háttere nem minden részletében tisztázott, pedig a veszélyeztetett betegek korai felismerése és megfelelő praeoperatív előkészítése és intra,- valamint postoperatív kezelése minden bizonnyal kedvező hatást gyakorolna a perioperatív morbiditási és mortalitási mutatókra. Vizsgálataink egyik részében a veszélyeztetett betegek felismerése érdekében tanulmányoztuk az agyi keringési viszonyokat különböző cardiovascularis rizikófaktorok (diabetes mellitus és hypertonia) esetén. Az agyat ellátó erek műtétei során 3 olyan kritikus fázis van, melyek haemodynamikai szempontból veszélyt jelenthetnek a betegre: a narcosis inductiós fázisa, melynek során a systemás vérnyomás kb. 25-30%-os csökkenésével lehet számolni, a carotis endarterectomiák ún. "kirekesztési fázisa", melynek során a sebész által előidézett átmeneti carotis interna occlusióról beszélhetünk, valamint a keringés végleges visszaállításának időpontja, amikor a chronicus hypoperfúsióhoz szokott agyszövetre ráeresztett, relatíve magas vérátáramlás miatt hyperperfúziós syndroma fejlődhet ki. Az altatóorvos szemszögéből nézve ezek tehát az agyi érműtétek azon fázisai, amelyekben az anesztézia során különös figyelmet igényel a systemás vérnyomás, valamint az oxigenizáció viszonyainak megfelelő megválasztása.

Az általunk vizsgált rizikófaktorok és kórképek agyi keringésre kifejtett hatásának összefoglalásával az volt a célunk, hogy rámutassunk: ezekben a kórfolyamatokban a cerebrális kompenzációs mechanizmusok károsodottak lehetnek. Az aneszteziológiai tevékenységgel kapcsolatban folyamatos elvárásként jelentkezik a perioperatív agyi károsodások – perioperatív stroke, posztoperatív kognitív deficit, posztoperatív delirium- gyakoriságának csökkentése.

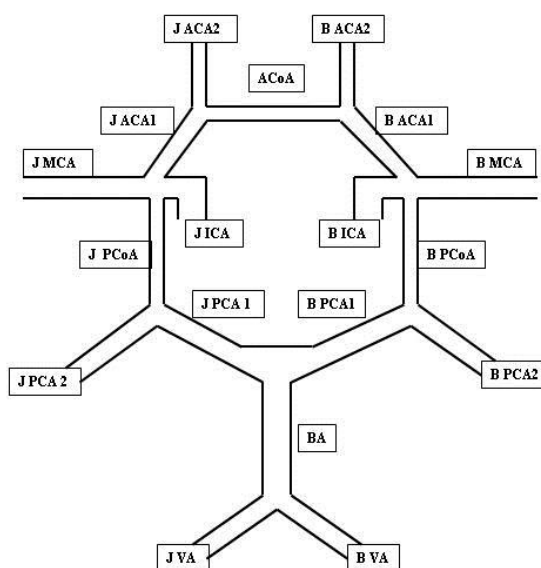
Erre akkor van esély, ha tisztázzuk, milyen pathophysiologiai folyamatok állnak az agyi keringés csökkent kompenzációs készségének hátterében és már a praeoperatív időszakban fel tudjuk ismerni a magas rizikójú beteget, hogy az anesztézia típusát, valamint az intraoperatív teendőket ennek megfelelően tudjuk megválasztani. E doktori értekezés célja, hogy újabb információkkal járuljunk hozzá a korábbi vizsgálatokhoz a témában.

Irodalmi áttekintés:

AZ AGY VÉRELLÁTÁSÁNAK, AUTOREGULÁCIÓJÁNAK ÉS METABOLIKUS REGULÁCIÓJÁNAK JELLEGZETESSÉGEI ÉS JELENTŐSÉGE AZ ANESZTEZIOLÓGUS SZEMSZÖGÉBŐL

Az agyi keringés a teljes keringési perctérfogot 15%-ának megfelelő mértékben részesedik a szisztémásan keringő vérmennyiségből, ez percenként átlagosan 700-900 ml, kb. 50 ml/100 g agyszövet véráramlásnak felel meg. Ez a vérmennyiség nem egyenletesen oszlik el az agy különböző területei között, hanem nagyvonalakban az a jellemző, hogy a fehérállomány 20-30 ml/100g/ perc, a szürkeállomány 80-140 ml/100g/perc arányban részesül az agyi vérátáramlásból. Amennyiben az agyi vérátáramlás értéke 20 ml/100g/perc alá csökken, akkor az már kritikusnak tekinthető az agyállomány működése szempontjából.

Az agy vérellátásának jellegzetességei és klinikai jelentőségük: Az agy vérellátásáért négy, az aorta-ívből eredő ér felelős: a kétoldali a. carotis interna és a kétoldali a. vertebralis. Ez utóbbiak a foramen magnumon történő belépésüket követően az arteria basilarisban egyesülnek. A koponyaalapon a koponyaüregbe belépő 2 arteria carotis interna és az arteria basilaris valamint az ezeket összekötő arteriák alakítják ki az agyalapi kollaterális rendszert, amelyet első leírójáról Willis-körnek neveznek. A típusos Willis-kör sematikus rajzát az 1. ábra mutatja be.

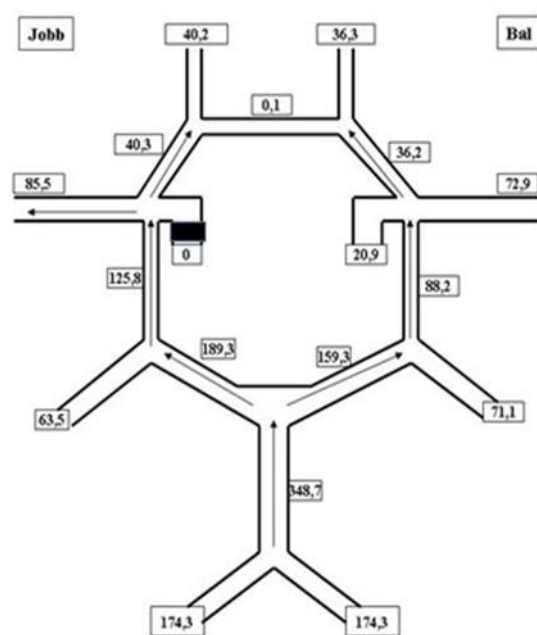


1. ábra A típusos Willis-kör sematikus ábrázolása. Rövidítések: B=bal, J=jobb, ACA= a. cerebri anterior, ACoA= arteria communicans anterior, MCA= a. cerebri media, PCoA= a.

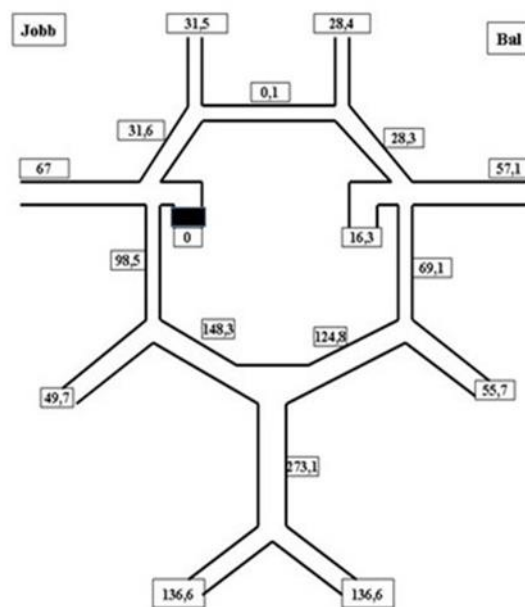
communicans posterior, ICA= *a. carotis interna*, PCA= *a. cerebri posterior*, BA= *a. basilaris*, VA= *artera vertebralis*.

Ez a kollaterális rendszer azért felelős, hogy bármely, az agyat ellátó középnagy ér elzáródása, vagy hemodinamikailag szignifikáns (75%-ot meghaladó lumencsökkenést okozó) szűkülete esetén is biztosítsa a kiegészítő ereken keresztül az agyszövet megfelelő vérellátását. Ennek az anesztézia szempontjából legnagyobb jelentősége elsősorban az arteria carotis internán levő szűkületek, vagy elzáródások esetén carotis műtétek, vagy szív műtétek alkalmával van. A Willis-kör funkciójának megértéséhez vegyünk egy konkrét klinikai példát, amelyet a 2/a ábrán mutatunk be. A betegnek jobb oldali carotis interna occlusioja van (az éren átfolyó vér mennyiség 0 ml/perc), az ellenoldalon pedig súlyos carotis stenosiszt találtunk (a véráramlás 20,9 ml/perc). Látható, hogy 120/80 Hgmm-es vérnyomás mellett a szükségleteknek megfelelő vérátáramlás biztosítható az agyat ellátó valamennyi érben úgy, hogy az a. basilaris és az a. cerebri és communicans posteriorok felől (az ábrán nyilak jelölik) a vérátáramlás fokozódik. Ehhez a megfelelő kollaterális kapacitás biztosításához azonban kielégítő szisztémás vérnyomás is szükséges. A 2/b ábrán ugyanennek a betegnek az agyi vérátáramlási értékeit mutatjuk be 90/60 Hgmm-es szisztémás vérnyomásérték esetén. Látható, hogy ebben az esetben az a. cerebri anterior végágaiban kritikus véráramlás értékek mérhetők (31,5, illetve 28,4 ml/perc). A fenti példából is kiderül, hogy hemodinamikailag jelentős carotis stenosisok és occlusiók esetén 2 fontos tényező játszik szerepet az agyi ischaemia elleni védelemben: a Willis-köri kollaterális rendszer épsége, valamint a megfelelő szisztémás vérnyomás (ezen keresztül pedig cerebrális perfúziós nyomás) biztosítása.

2. ábra A Willis-kört alkotó erek egyes szegmentumainak véráramlása 120/80 Hgmm-es szisztémás vérnyomás (MAP=86,6 Hgmm) jobb oldali carotis interna occlusio és ellenoldali súlyos carotis interna stenosis esetén (2.a. ábra). A Willis-kört alkotó erek egyes szegmentumainak véráramlása 90/60 Hgmm-es szisztémás vérnyomás (MAP=70 Hgmm) jobb oldali carotis interna occlusio és ellenoldali súlyos carotis interna stenosis esetén. (2.b. ábra)



2.a.



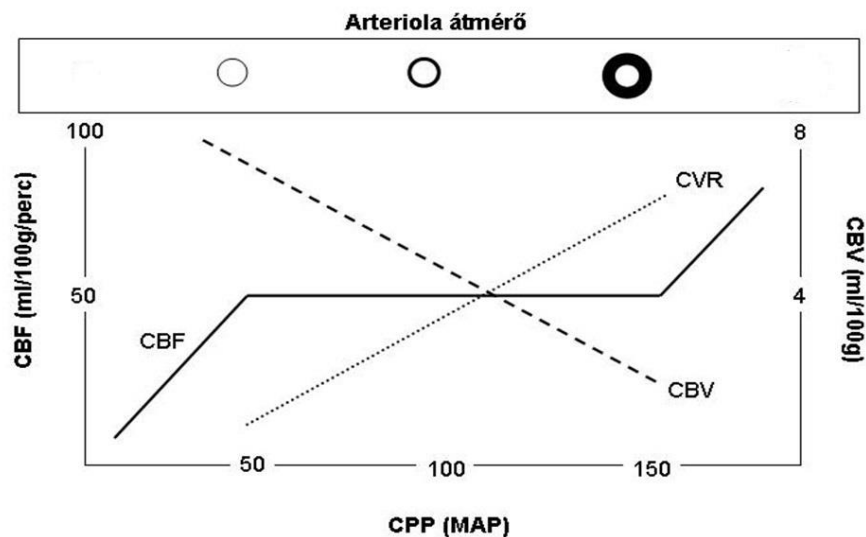
2.b.

A helyzetet bonyolítja, hogy a Willis által leírt, úgynevezett komplett kollaterális körök csak az esetek kb. 30%-ában fordulnak elő, a fennmaradó 70%-ban az alkotó erek valamelyikének hypoplasiájával (és ezáltal csökkent áramlási kapacitásával) szembesülünk. Az aneszteziológiai gyakorlat szempontjából a leírtaknak két fontos üzenete van: a szív-műtetre váró betegekben szignifikáns carotis stenosis esetén (különösen, ha az ellenoldalon occlusio is van) a várható cerebrális hypoperfusio miatt indokolt lehet a szívsebészeti beavatkozást megelőzően a revascularisatio (carotis endarterectomia, vagy carotis stent) elvégzése, másrészt a carotis műtétek kirekesztési fázisában (különösen, ha nem történik shunt behelyezés) a megfelelő szisztémás vérnyomás biztosítása alapvető jelentőségű.

A teljesség kedvéért meg kell említeni, hogy súlyos, több eret is érintő agyi érszűkületek esetén az agy ischaemia elleni védelme lépcsőzetesen épül fel. Az első vonalban az előbb már említett Willis-köri kollaterálisok állnak-ezek kompenzációs kapacitása a legnagyobb. A második vonalat a carotis externa és carotis interna rendszere között kiépülő, úgynevezett externa-interna típusú kollaterálisok képezik. Ezek fő képviselői az a. ophtalmica és az a. temporalis superficialis által létesített kollaterálisok, amelyek kapacitása azonban rendkívül korlátozott. A harmadik vonal a leptomeningealis artériák és a felszíni agyszövetet ellátó artériák között fejlődik ki, de ezek gyakorlatilag már -mai közkeletű szóval élve- válság-managelést folytatnak [1] [2].

A cerebrális autoregulációs és metabolikus reguláció, valamint azok klinikai jelentősége: Az agyszövethez jutó vérmennyiség igények szerinti elosztását az autoreguláció és a metabolikus reguláció végzi. Az agy keringésének *autoregulációja* azért felelős, hogy a szisztémás vérnyomás (ezáltal pedig az agyi perfúziós nyomás, CPP) változásai során is állandó legyen az agy, mint a szervezet számára kiemelkedően fontos szerv vérellátása. Nézzük meg, mi határozza meg az agy véráramlását: az agyi erekbe jutó vér nyomása, azaz a cerebrális perfúziós nyomás, valamint az agyi érellenállás (cerebrovascularis rezisztencia, CVR). A CBF, a CPP és a CVR közötti összefüggés az alábbiak szerint írható le: $CBF = CPP / CVR$. A képletből következik, hogy amennyiben az agyi perfúziós nyomás csökken, akkor az agyi erek érellenállásának is csökkennie kell ahhoz, hogy az agy véráramlása állandó maradjon. Az érellenállás csökkenésének eszköze az agy arterioláinak dilatációja. Fordítva is igaz: ha a

cerebrális perfúziós nyomás nő (pl. mert a szisztémás vérnyomás hirtelen megemelkedik), akkor az érellenállásnak is növekednie kell az állandó véráramlás megtartásához. Ezt az agy arterioláinak vazokonstrikciónak éri el az autoreguláció. A 3. ábrán az agyi vérátáramlás, cerebrális perfúziós nyomás és az agyi rezisztencia-erek átmérője közötti kapcsolatot ábrázoltuk.



3. ábra. Kapcsolat a cerebrális perfúziós nyomás (CPP), az agyi vérátáramlás (CBF), az agyi vér volumen CBV között, az agyi arteriolák átmérőjének egyidejű ábrázolásával.

Ha az ábrán a CBF változásait nyomon követjük, látható, hogy az agyi vérátáramlás állandóságának van egy-egy (alsó és felső) határa, amely alatt és fölött az autoreguláció már nem működik: ezek az autoreguláció alsó és felső küszöbértéke. Ha például a cerebrális perfúziós nyomás nagyjából 50 Hgmm alá csökken, akkor az agyi arteriolák már nem képesek további vazodilatációval ellensúlyozni a CPP csökkenését és az agy vérátáramlása szintén csökkenni fog. Ehhez hasonlóan az autoreguláció vazokonstriktós képességének van egy felső határa is, amely fölött a további vérnyomásemelkedés már a CBF emelkedésével jár. Ez az autoreguláció fölötti CBF emelkedés azt eredményezi, hogy az agy kisereinek szintjében filtráció indul meg és végeredményben intersticiális oedema alakul ki (ez a hipertensív encephalopathia és a carotis műtétek után kialakuló hyperperfúziós syndroma magyarázata). Az ábrából az is látható, hogy az agyi vér volumen és a CVR változása ellentétes irányú: a vazodilatáció növeli, a vazokonstriktó pedig csökkenti az agyi vérvolumet [3, 4]. Ennek a

ténynek az ismerete az idegsebészeti anesztéziában elsősorban azért fontos, mert a legtöbb inhalációs anesztetikum (MAK-függő mértékben (MAK az a legkisebb alveoláris gázkoncentráció amely az esetek 50%-ban megakadályozza a sebészi ingerre kialakuló motoros választ.)) az agyi erek dilatációját –és következményes agyi térfogatnövekedést okoz. Ha most visszautalunk arra, hogy az intracranialis nyomás fokozódásában a térfogatnövekedésnek fontos szerepe van, akkor érthető, hogy intracranialis térfoglat növelő folyamatok anesztéziájában miért fontos ennek ismerete. Az egyes anesztetikumoknak az autoregulációra és a CBF-re kifejtett hatását az 1. táblázatban foglaljuk össze [5].

1. táblázat Az anesztéziában alkalmazott szerek hatása a szisztémás vérnyomásra (BP), az agyi vérátáramlásra (CBF), az agyi erek autoregulációjára (AR), az agyi térfogatra (CBV) és az intracranialis nyomásra (ICP)

	BP	CBF	AR	CBV	ICP
Isofluran	↓	↓	-	↓	↓
Desfluran	↓	↑	↓	-↑	-↑
Sevofluran	↓	↑	-	↑	-↑
Nitrogénoxidul	-↓	↑	-	↑	-↑
Enfluran	↓	↑	↓	↑	-↑
Halothan	↓	↑	↓	↑	-↑
Xenon	↓	-	-	↑	↑
Benzodiazepin	↓	↓	-	↓	↓
Barbiturát	↓	↓	-	↓	↓
Propofol	↓	↓	-	↓	↓
Ketamin	↑	↑	↓-↑	↑	↑
Opiátok	↓	↓-↑	-	-	-↑
Szukcinilkolin	-	-↑	-	-↑	-↑
Pancuronium	-	-	-	-	-
Vecuronium	-	-	-	-	-
Pipecuronium	-	-	-	-	-
Atracurium	-↓	-	-	-	-
Doxacurium	-	-	-	-	-

Az agy keringésében szerepet játszó másik mechanizmus az ún. *metabolikus reguláció*. Ennek lényege az, hogy az agyszövet metabolikus igényeinek megfelelően szabályozza az adott agyterület, illetve a teljes agy vérátáramlását. A legalapvetőbb dolog, amelyet tudnunk kell az az, hogy az autoreguláció és a metabolikus reguláció végrehajtó szervei mindkét esetben az agyi arteriolák- így kapcsolódik össze a keringési és a metabolikus szabályozás egymással. A metabolikus szabályozás az érfal endotheliuma és a simaizom közötti, az NO, az endothelin és az angiotenzinogén-angiotenzin rendszeren keresztül valósul meg, de tulajdonképpen az intramuralis falfeszülés érzékelésével itt kapcsolódik az autoreguláció is a szabályozási folyamatba. Ami számunkra, aneszteziológusok számára fontos, az az a tény, hogy a PaCO_2 emelkedése és a hypoxia a rezisztencia erek tágulatát –és következményesen vérvolumen fokozódást- okoz, míg a szöveti oxigéntenzió emelkedése a rezisztencia-erek összehúzódását – és következményes vérvolumen csökkenést- okoz. Intracranialis nyomásfokozódásban szenvedő betegeinkben ezt aknázzuk ki akkor, mikor a koponyaüregben belüli nyomást hiperventillatioval akarjuk csökkenteni. Gyakorlati szempontból arra érdemes emlékezni, hogy a PaCO_2 15-20 Hgmm-es értékre való csökkentése az agyi vérátáramlást kb. felére csökkenti. Ide tartozik, hogy az intracranialis nyomás hyperventillatioval való csökkentése esetén legfeljebb 28 Hgmm-ig csökkenthető a PaCO_2 , mert ezalatt már olyan jelentős az agyszövet vérátáramlás csökkenése, amely már cerebrális ischaemia veszélyével jár. Általánosságban úgy számolhatunk, hogy 1 Hgmm-es változás a PaCO_2 -ben általában 2 ml/100g/perc agyi vérátáramlás-változást okoz. A parciális szöveti oxigéntenzió és az agyi vérátáramlás viszonya széles határok között változtatlan. A PaO_2 50 Hgmm alá csökkenése az a határ, ahol megindul az agyi vérátáramlás fokozódása. Az idegsebészeti anesztéziában a narkózis során azt is figyelembe kell vennünk, hogy az egyes anesztéziában alkalmazott szerek eltérően befolyásolják az agyi erek CO_2 -dal szembeni reaktivitását és ezáltal az agy vérátáramlását (1. táblázat, ld. előbb).

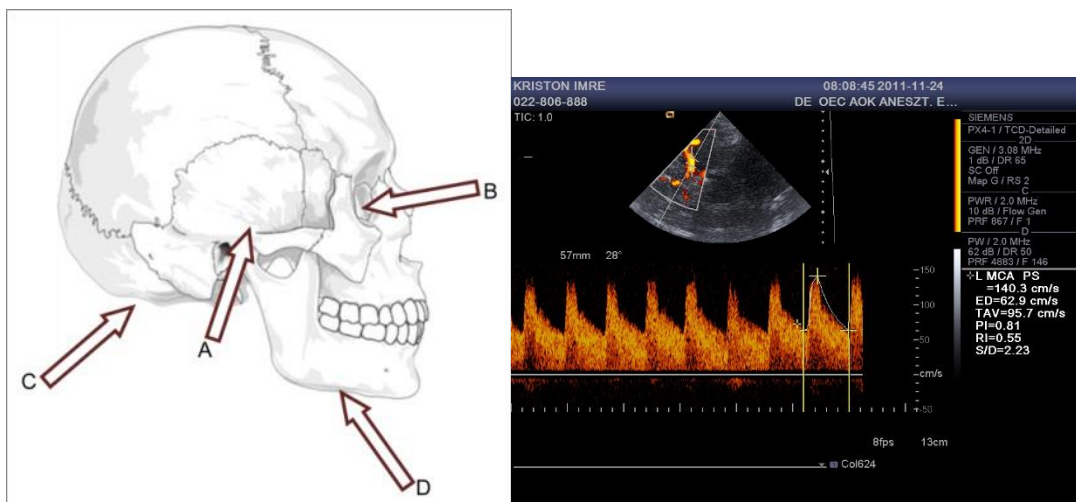
Az autoregulációval és metabolikus regulációval kapcsolatos ismeretek mindennapos klinikai hasznosítására az aneszteziológiában és intenzív terápiában a kórképek egész sora rendelkezésre áll. Segítségükkel érthető meg az agy vérellátásának és anyagcseréjének változásai metabolikus encephalopathiák, a tartós, jelentős agyi hypoperfúzióval járó állapotok, a posztresuscitációs agyi károsodás, agy vérkeringését érintő kritikus állapotú betegségek (ischaemiás stroke-ok, subarachnoideális vérzést követően kialakuló vasospasmus,

hypertensive encephalopathia) esetén. Az intenzív terápia, mint multidiszciplináris szakma nem nélkülözheti ezeket az ismereteket, hiszen a homeosztázis zavarainak, valamint az életfontos szervrendszerek működésének stabilizálásával és helyreállításával foglalkozik. Az agyi vérkeringés és anyagcsere egy olyan fontos célszerv működésének alappillérei, amelynek normalizálása alapvető része a megfelelő kezelésnek.

A TRANSCRANIALIS DOPPLER (TCD) ÉS TRANSCRANIALIS SZÍNKÓDOLT DOPPLER (TCCD) VIZSGÁLAT

A Doppler effektus lényege, hogy egy mozgó tárgyról visszavert (ultrahang) hullám frekvenciája a tárgy sebességének a hanggal párhuzamos vektorával arányosan változik meg, azaz a kibocsájtott és visszavert hang frekvenciájának ismeretében a tárgy sebessége kiszámolható. Amennyiben a sebességvektor szöget zár be a megfigyelés irányával akkor a $v_r = v_s \cdot \cos\theta$ képlet írja le a tárgy észlelt sebessége (v_r) és valódi sebessége (v_s , θ megfigyelő és a sebességvektor által bezárt szög) közti kapcsolatot. A gyakorlatban ha nem a transducertől, vagy felé irányul az áramlás, akkora valódinál kisebb értéket mérünk, ez megfelelő szögkorrekcióval küszöbölhető ki.

Amennyiben az ultrahangszonda (transducer) felváltva bocsájtja ki és fogja fel a jelet pulsatilis módról, amennyiben a két folyamat párhuzamosan zajlik continuous módról beszélünk. A pulsatilis mód esetén a két mód változtatásának megfelelő időzítésével lehetővé válik, hogy csak egy adott mélységben történjen a mérés. A gyakorlatban a pulsatilis módot használjuk. Az alacsony frekvenciájú (2,5MHz), azaz nagy áthatolóképeséssel bíró transducerek lehetővé teszik, a koponya nyílásain (orbita, foramen magnum) és az os temporale legvékonyabb pontjain a circulus arteriosus Willisii főbb ágaiban az áramlási sebesség méréset (4. ábra).



4. ábra A TCD lehetséges inszonációs helyei és egy transztemporális regisztrátum az a. cerebri media vizsgálatáról.

Az áramlás irányának (szonda felé vagy szondától elfelé), és mélységének ismeretében az erek azonosíthatóak (2. táblázat). A TCD esetén szögkorrekcióra nincs mód, TCCD esetén mivel az erek láthatóvá tehetők, így szögkorrekcióra, ezáltal pontosabb mérésre van lehetőség. A gép az eredményt az áramlási sebesség-idő koordináta-rendszerben ábrázolja ill. általában az áramlási sebességgel arányos magasságú és az észlelt jel intenzitásával arányos nagyságú hangjelet is ad. A görbe alapján a csúcs systolés, diastole végi sebesség mérhető, az átlagsebesség, systolés/diastolés (sebességi) hányados, pulsatilitási index, resistencia index számolható. Ezek korfüggő normál értékeit mutatjuk be a 2. táblázatban.

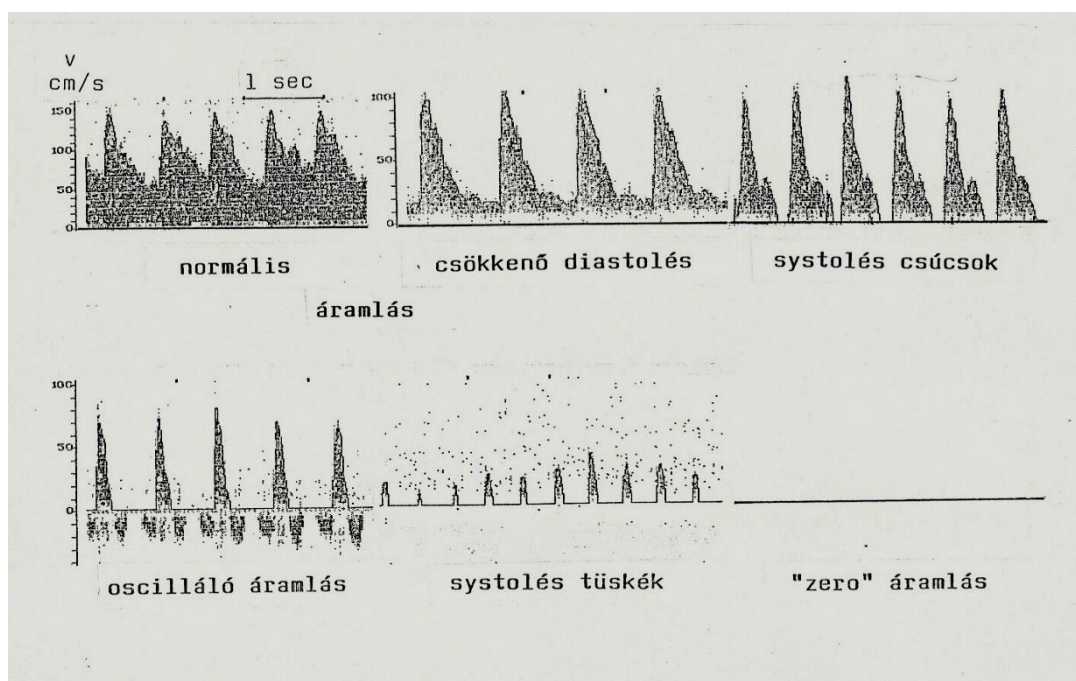
2. Táblázat: A Willis-kört alkotó erek átlagos áramlási sebesség értékei az életkor függvényében, valamint az ultrahangos inszonációs mélység mm-ben, ahol az erek szokásosan megtalálhatók. MCA= a. cerebri media, ACA= a. cerebri anterior, PCA= a. cerebri posterior, BA= a. basilaris, VA= a. vertebralis.

	MCA (M1)	ACA (A1)	PCA (P1)	BA	VA
29 éves korig	70±16,4	61±14,7	55±9	46±11	44±9,8
30-49	57±11,2	48±7,1	42±8,9	38±8,6	35±8,2
50-59	51±9,7	46±9,4	39±9,9	32±7	37±10
60-70	41±7	38±5,6	36±7,9	32±6,7	35±7
Mélység (mm)	50-55	60-65	60-65	90-95	60-65

A systolés sebesség szignifikáns szűkület esetén a szűkület fokával, a systolés diastolés hányados a resistenciával (intracranialis nyomással), a görbe alatti terület az áramlással arányos. Fontos kiemelni, hogy a vizsgálat áramlási sebességet mér, tehát nem véráramlást, illetve azt, hogy a mérést számos tényező befolyásolja (hematocrit, vérnyomás, cardiális állapot stb.), a fentiek a vizsgálat interpretációjakor maximálisan figyelembe veendő. A vizsgálat elérhetőségét a TCD készülékek ára limitálhatja. Az intenzív osztályokon egyre nagyobb számban rendelkezésre álló, transthoracalis UH vizsgálatra alkalmas készülékek megfelelő beállításokkal TCCD vizsgálatra is alkalmasak így ez a vizsgálat, ahol ilyen készülék van, kivitelezhető.

A módszer leggyakoribb felhasználása subarachnoidális vérzés után vasospasmus követése, agyhalál megállapítás esetén a várakozási idő csökkentése, intracranialis nyomásemelkedés igazolása és a változás mértékének követése, a cerebrovascularis rezerv kapacitás mérése.

Subarachnoidealis vérzést követően vasospasmus 72 órán túl várható. 120cm/s-os átlagsebesség enyhe, 130-200cm/s mérsékelt, 200cm/s fölött súlyos vasospasmust jelez. Bár az átlagsebesség és a klinikai tünetek között laza a kapcsolat, 200cm/s feletti értékek estén súlyos tünetek várhatók. Napi 25%, vagy nagyobb átlagsebesség növekedés rossz prognózisra utal. Az S/D hányados (systolés/diastolés sebesség) növekedése intracranialis nyomásemelkedést jelez. Agyhalál megállapítás: az agyi működések irreverzibilis megszűnésének jele az agyi keringés leállása. Ennek Doppler jelei: ingaáramlás megjelenése, systolés spike-ok, occlusios szignálok észlelése illetve, ha korábban effektív agyi keringés kimutatható volt, akkor ennek megszűnte is az agyhalál jeleként értékelhető (5. ábra).



5. ábra A normális transcranialis Doppler regisztrátum, az intracranialis nyomásfokozódás egyre súlyosabb formái, valamint az agyhalál-diagnosztika során észlelhető kóros hullámformák (alsó három regisztrátum) bemutatása

Intracranialis nyomás mérés: az S/D hányadost számos tényező befolyásolja, normálisan értéke 3 alatt van, elsősorban a hányados emelkedése kórjelző. Alátámaszthatja a gyanút ha az a. cerebri media és a carotis interna sebességének hányadosa 3 felett van (féltekei index).

A KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK IDEGRENSZERI FUNKCIÓINAK MONITOROZÁSA TRANSCRANIALIS DOPPLER VIZSGÁLATTAL

Az intenzív osztályos gyakorlatban az utóbbi évtizedekben az idegrendszeri funkciók multimodális megközelítéssel való vizsgálata nyert teret. Egy, az agyi funkciókat vizsgáló, intenzív osztályon használt ideális monitornak alkalmasnak kell lennie a keringési paraméterek, a metabolikus és funkcionális változások folyamatos vizsgálatára és a betegágy mellett alkalmazhatónak kellene lennie. A kritikus állapotú betegek agyi keringését számos tényező befolyásolja, emiatt a keringési paraméterek értékelése is más mint a nem kritikus állapotú betegekben.

Intenzív osztályos körülmények között a transcranialis Doppler és duplex ultrahang vizsgálat az egyik leggyakrabban használt módszer az agyi keringés vizsgálatára. Bár nem közvetlenül az agyi keringést méri, bebizonyosodott, hogy a mért sebességértékek jól korrelálnak az agyi áramlással. A módszert különösen attraktívvá teszi, hogy egyszerű, nem invazív és a betegágy mellett is jól alkalmazható. Bár a lehetőség megvan az áramlási sebességek folyamatos kétoldali detektálására a fejre fixen rögzített ultrahang szondák segítségével, a klinikai gyakorlatban a sorozat vizsgálatok terjedtek el. Ennek az az oka, hogy a fixált szondák elsősorban az a. cerebri media vizsgálatára alkalmasak, illetve ami még fontosabb, hogy folyamatos detektálás esetén a TCD készülék folyamatosan használatban van, ilyen módon más betegek egyidejűleg nem vizsgálhatóak. Hozzátehetjük azt is, hogy az intenzív osztályos használatra elterjedt, többcélú ultrahang készülékek kardiális, hasi vizsgálat mellett transcranialis színkódolt duplex vizsgálatra is képesek emiatt mostanában elsősorban a TCCD monitorozás terjedt el.

Az intenzív osztályos beteg transcranialis Doppler vizsgálatának speciális szempontjai

A transcranialis Doppler vizsgálatnál mért áramlási sebesség és pulsatilitási index értékét számos tényező befolyásolja, ezt a kritikus állapotú betegek vizsgálatakor maximálisan figyelembe kell venni. A cerebrális véráramlást (és ezáltal az ezzel arányos áramlási sebességet) befolyásoló tényezők:

- Az arteriális középnyomás az agyi perfúziós nyomás legfontosabb meghatározója (CPP=MAP-ICP) így minden olyan súlyosabb betegség ami a szisztémás vérnyomást megváltoztatja befolyásolhatja az agyi perfúziós nyomást. Az agyi autoreguláció épségétől függően a szisztémás vérnyomás változása az agyi keringést kritikus mértékben befolyásolhatja például bármilyen eredetű shock vagy hypertenzív krízis esetén.

- Intracranialis nyomás: leginkább a traumás koponyasérült de más, kritikus állapotú betegek esetén is előfordulhat a koponyaűri nyomás hirtelen emelkedése amit a fokozódó agyoedema okoz (SAV utáni vasospasmus, súlyos eclampsia, májelégtelenség, súlyos sepsis). A nyomásemelkedés az agyi keringést kritikus szint alá csökkenését okozhatja. Meg kell említeni, hogy a kritikus állapotú betegek gépi lélegeztetése során alkalmazott magas pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) is csökkentheti az agyi vénás visszaáramlást, ami az intracranialis nyomás további emelkedéséhez vezethet. Bebizonyosodott, hogy a 14 Hgmm alatti PEEP biztonsággal használható emelkedett koponyaűri nyomással járó traumás koponyasérültek esetén.
- A cerebrális véráramlást és térvolument befolyásoló tényezők a kritikus állapotú betegekben: széles körben ismert, hogy az agyi véráramlást két fontos tényező befolyásolja: a cerebrális perfúziós nyomás és a cerebrovasculáris rezisztencia. A cerebrovasculáris rezisztencia kialakításában az agyi rezisztencia arteriolák vesznek részt. Ezek a megfelelő körülmények között dilatálnak illetve kontrahálnak, ezáltal biztosítják az agyi parenchyma által igényelt véráramlást. Az agyi autoreguláció és metabolikus reguláció főszereplői ezek az arteriolák, ezek biztosítják az aktuális metabolikus igényeket kielégítő regionális és globális átáramlást különböző szisztémás vérnyomásértékek esetén is.

Nyilvánvaló, hogy a különböző szisztémás tényezők, amelyek csökkentik az agyi arteriolák tónusát, és így vasodilatációt okoznak (PaCO_2 szint emelkedése, PaO_2 szint csökkenése) és azok is amik vasokonstriktációt okoznak (hypocapnia, PaO_2 szint emelkedés) egyaránt előfordulnak kritikus állapotú betegekben. Az ADP szintjének emelkedése fontos indikátora a sejtek energiahányának ilyen módon kritikus állapotú betegekben fontos szabályozója a lokális és globális agyi véráramlásnak, emeli a véráramlást az érintett területeken. Itt kell megemlíteni a cerebrális metabolikus oxigén rátát (100 mg agyszövet által 1 perc alatt felhasznált O_2 mennyiség, CMRO_2). Megfelelő körülmények között az intenzív osztályos kezelés során a CMRO_2 megnőhet, ami a CO_2 és ADP szint emelkedését okozza, ez pedig rezisztencia erek dilatációjához vezethet (pl.: hypermetabolikus állapotok, magas láz, status epilepticus). Ellentétes esetre, azaz a CMRO_2 csökkenésére is van példa az intenzív gyakorlatban: számos szedato-hipnotikumnak, opiátnak, inhalációs anesztetikumnak van ilyen hatása. A cerebrális arteriolák tónusának változásait legjobban a pulsatilitási index változása tükrözi, csökken vasodilatáció, nő vasokonstriktáció esetén.

A transcranialis Doppler vizsgálat legfontosabb indikációi és eredményei a kritikus állapotú betegek ellátásában.

Számos intenzív ellátást igénylő betegségben a transcranialis Doppler vizsgálatot rendszeres monitorozásra használjuk. Más esetekben a TCD inkább kiegészítő vizsgálat vagy egy olyan módszer, amely segíthet megérteni egy szisztémás betegség hátterét. Az 3. táblázat foglalja össze az átlagsebességek és a pulsatilitási indexek típusos eltéréseit különböző intenzív ellátást igénylő betegségekben:

3. táblázat A TCD vizsgálatok indikációs területei és jellemző leletei kritikus állapotú betegekben (MBFV: mean blood flow velocity; átlagos áramlási sebesség, PI: pulsatilitási index)

Intenzív ellátást igénylő állapot	MBFV	PI
Traumás agyi sérülés/emelkedett ICP	↓	↑
Vasospasmus	↑	↓
Agyhalál	↓ az áramlás megszűntéig	↑
Meningitis	↑	↑
Az agyi autoregulációs zóna feletti vérnyomás	↑	↑
Az agyi autoregulációs zóna alatti vérnyomás	↓	↓
Súlyos preeclampsia/eclampsia	↑	-
Súlyos sepsis, septikus encephalopathia	↓	↑
Súlyos májelégtelenség	↓	↑
Sarlósejtes anaemia	↑	↓
Csökkent cardiac output	↓	↑
Az autoregulációs határ feletti shock	↓	↑
PaCO ₂ ↑	↑	↓
PaCO ₂ ↓	↓	↑
Hypothermia	↓	↑
Hypothermia utáni újramelegítés	↑	↓
Hypermetabolismus/láz	↑	↓
Anesztézia indukciós szerek/szedatohipnotikumok	↓	-

Altatógázok (MAK- függő módon)	- vagy ↑	- vagy ↓
--------------------------------	----------	----------

Az agyi autoreguláció és metabolikus reguláció vizsgálata kritikus állapotú betegeken:

Az agyi áramlási sebességek vizsgálatán túl a transcranialis Doppler vizsgálat a cerebrovascularis autoreguláció és vazoreaktivitás vizsgálatára is alkalmas. ennek területei a klinikai gyakorlatban az alábbiak:

1. A cerebrális autoreguláció vizsgálata kritikus állapotú betegekben: a számos potenciális módszer közül a szisztémás vérnyomás gyógyszeres befolyásolása terjedt el leginkább. Erre a célra intravénásan adott nitroprusszid natrium illetve phenylephrine alkalmazott leginkább. Hozzá tartozik az igazsághoz, hogy ilyen típusú tesztek kritikus állapotú betegekben korlátozottan alkalmazhatóak, mivel ezen beteg keringése is érintett lehet, ami vérnyomáscsökkentő és inotróp gyógyszerek alkalmazását eleve szükségessé teszi. Válogatott speciális esetekben azonban, amikor a cerebrovascularis autoreguláció egyéni küszöbértékeit kell meghatározni (nagyon gyakran súlyos agyi trauma kezelése kapcsán) hasznos eszköz lehet.
2. Agyi vasoreaktivitás vizsgálata: intenzív osztályos körülmények között alapvetően két módszer áll rendelkezésre. A legegyszerűbb és egyben leggyakrabban alkalmazott módszer a parciális CO₂ nyomás változtatása a gépi lélegeztetés paramétereinek változtatása által. A légzési térfogat vagy a lélegeztetés frekvenciájának emelése csökkenti, míg a csökkentett térfogattal vagy frekvenciával való lélegeztetés emeli a partialis CO₂ nyomást. A farmakológiai tesztelésre az acetazolamid használata biztosít lehetőséget. Az acetazolamid egy reverzibilis karboanhidráz gátló, amely 15mg/kg intravénás dózisban alkalmazva enyhe, átmeneti metabolikus acidosist okoz. Míg a lélegeztetési paraméterek változtatásával mind a vasodilatációs mind a vasokonstriktív kapacitás mérhető addig az acetazolamide csak a vasodilatációs kapacitás mérésére alkalmas. A cerebrovaszkuláris reaktivitás úgy számítható ki, hogy az adott vasodilatatív vagy vasokonstriktív hatást kiváltó inger alkalmazást követően mért átlagsebességet a nyugalmi átlag áramlási sebesség százalékában adjuk meg.

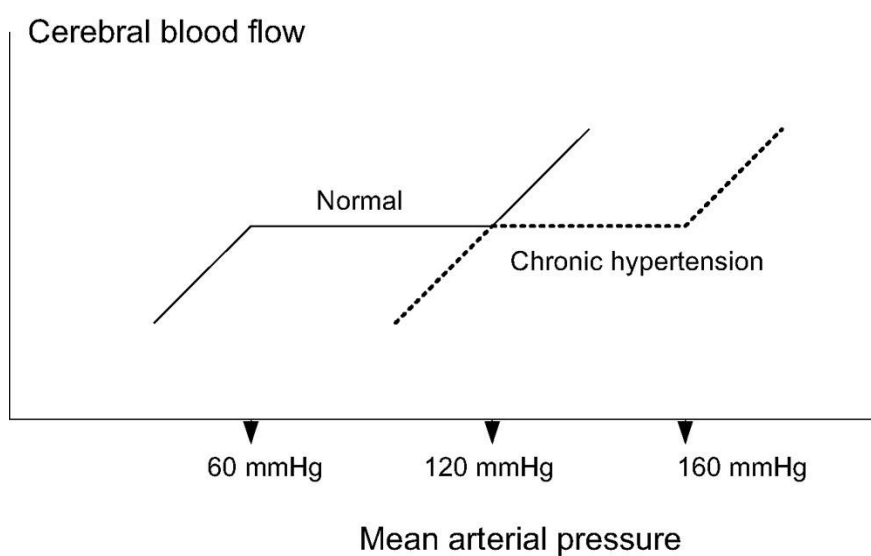
Meg kell jegyezni, hogy az autoregulációs tesztek és az agyi vazoreaktivitás vizsgálata nem tartozik az intenzív osztályokon alkalmazott rutinvizsgálatok közé, jelenleg elsősorban a tudományos kutatásban van szerepe.

Az intenzív osztályos TCD monitorozás gyakorlati kivitelezése:

- Betegpozicionálás: az kritikus állapotú betegek általában ágyban fekvőek, nem ritkán gépi lélegeztetettek, a fej általában kissé megemelt állapotban (20-30%) van. A legcélszerűbb őket a fej mögül vizsgálni. Ebben a helyzetben a vizsgáló alkarja stabilan támaszkodhat az ágyon.
- Ahogy fentebb említettük az intenzív osztályokon általában többcélú ultrahang készülékekkel történik a TCCD vizsgálat. A vizsgálatok megkezdése előtt meg kell arról győződni, hogy a megfelelő (transzthoracalis echo-ra is alkalmas) vizsgálófej és a megfelelő beállításokat tartalmazó software is rendelkezésre áll.
- A TCCD vizsgálatnak megvan az az előnye is, hogy egyoldali inszonáció mellett is vizsgálható mindkét oldali keringés. Egyes idegsebészeti beavatkozások után az érintett oldal vizsgálata nem lehetséges.
- TCCD vizsgálatnál a Willis kör részei azonosíthatóak és így subarachnoidealis vérzés után a sebességértékek és a pulsatilitási indexek napi 2-3 alkalommal is vizsgálhatóak.
- A cerebralis vasospasmus vizsgálatán kívüli egyéb indikációkban általában az arteria cerebri mediát vizsgáljuk. A vizsgálat gyakoriságát a kórkép jellege és a beteg állapota határozza meg. Intraarterialis thrombolysis követően például az első 12 órában gyakori vizsgálat szükséges. Leginkább a neurológiai tünetek romlása vagy a fokozódó tudatzavar hívhatja fel a figyelmet a TCCD és további diagnosztikus vizsgálatok szükségességére
- Kritikus állapotú beteg monitorozása esetén a TCD mellett a multimodális neuromonitorozással nyert egyéb adatokat, mint az agyi szöveti oxigén szaturáció, az intracranialis nyomás, BIS és a cerebralis microdialysis párhuzamosan kell regisztrálni
- Azt is figyelembe kell venni, hogy kritikus állapotú betegek esetén számos szisztémás tényező befolyásolja a perfúziós nyomást és az agyi vasoreaktivitást. Így ezeket a tényezőket a TCD/TCCD vizsgálat során figyelembe kell venni: invazív vérnyomásmérés, centralis vénás nyomás, vérgázanalízis, maghőmérséklet, PEEP, vazoaktív anyagok és szedatohipnotikumok.

A HYPERTONIA HATÁSA AZ AGYI EREK MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS ÁLLAPOTÁRA

A hypertonia a cerebralis angiopathiák egyik legfontosabb rizikófaktora. Mind macro-, mind microvascularis károsodások ismertek. A macrovascularis elváltozások spektruma az intima-media réteg megvastagodásától az agyat ellátó nagy-és középnagy artériák szűkületét és occlusióját is magában foglalja [6, 7]. A nemzetközi irodalomban az is elfogadott tény, hogy a chronicusan emelkedett vérnyomás érték az agyi autoregulációs görbét jobbra tolja [3], 4. ábra.



4. ábra Az agyi vérátáramlás és az artériás középvernyomás közötti összefüggés egészséges és hypertóniás személyekben. [3]

E megfigyelés háttérében az áll, hogy az agyi arteriolák tónusa chronicusan megnövekszik, hogy az agy vérátáramlásának állandósága megmaradjon. E hosszú távon megnövekedett arteriola-tónus hatására az agyi erek a vazodilatációs és vazokonstriktív ingerekkel szemben csökkent reaktivitást mutathatnak. Ez a csökkent reaktivitás különböző vazoaktív ingerek pl. az intravénás acetazolamid [8], CO₂-inhaláció [9] és a szisztémás vérnyomás [10] változtatása révén hemodinamikai tesztekkel vizsgálható.

A serdülőkori hypertonia célszerv-szövődményeinek vizsgálatában a Debrecen Hypertension Study úttörő jellegű volt. A munkacsoport egyebek mellett megállapította, hogy az intima-media réteg magasvérnyomásban szenvedő tizenévesekben emelkedett a normális vérnyomású kortársaikhoz képest és a cardialis érintettséget jelző bal kamrai tömeg index

(LVMI) is magasabb [11]. Egy további analízis során az is igazolódott, hogy a nitrogén monoxid szint csökken, az endothelin-1 szint pedig megemelkedik a serdülőkori hypertóniában szenvedők vérében és az endothelin-szint pozitív korrelációt mutat az intima-media vastagság mértékével [12].

A DIABETES MELLITUS ÉS AZ AGYI ÉRBETEGSÉGEK

A diabetes mellitus az egyik leggyakoribb népbetegség, a stroke egyik független rizikófaktora [13]. Becslések szerint hazánkban kb. 500 000 nyilvántartott diabetes mellitusban szenvedő beteg él. Döntő többségük II-es típusú, kisebb hányaduk I-es típusú diabetesben szenved [14]. A prevalenciával kapcsolatos tisztánlátást nagyban zavarja, hogy a nem diagnosztizált NIDDM esetek aránya a népességben magas, a betegség felismerésekor a kórkép tünetmentes formában legtöbbször már évek óta fennáll és sokszor a szervi szövődmények manifesztációja során kerül felismerésre a kórkép. Egyes felmérések szerint a fel nem ismert esetek aránya kb. megegyezik a diagnosztizált betegszámmal [15]. Az I-es típusú diabetes mellitus prevalenciája a világon 0,2%, ez az érték -főleg gyermek- és fiatalokban manifesztálódó kórkép esetén- nagyjából megfelel a valós prevalenciának.

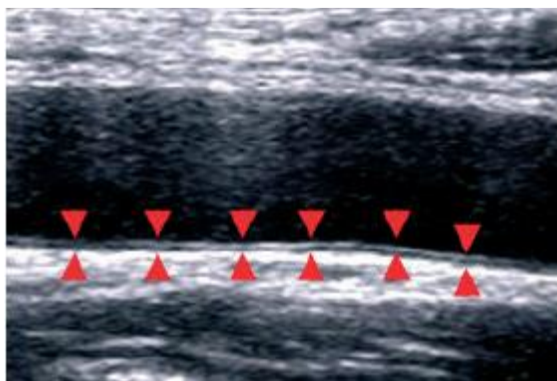
A diabetes mellitus és cerebrovascularis betegségek:

A diabetes mellitus a cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb, független rizikó tényezője [16] [13]. Az epidemiológiai adatok alapján ismert, hogy cukorbetegségben az ischaemiás stroke előfordulási gyakorisága 2-6-szor nagyobb, mint a nem diabeteses populációban [17, 18]. A manifeszt diabetes mellitus mellett a csökkent glucose toleranciáról is igazolódott, hogy fokozott stroke-rizikót jelent. Követéses vizsgálatok alapján az is igazolódott, hogy a diabeteses betegekben kialakult stroke esetén a kórházi tartózkodás várható időtartama hosszabb és mind a rövid, mind a hosszú távú mortalitási mutatók kedvezőtlenebbek [19, 20].

A stroke típusát elemezve megállapítható, hogy diabeteses betegekben az esetek 1/3-ban lacunaris, míg további 1/3-ban nem lacunaris jellegű infarctusok kialakulása várható. A betegségre elsősorban a többszörös lacunák megjelenése jellemző, különösen akkor, ha a cukorbetegséghez hypertensio is társul [21] [22].

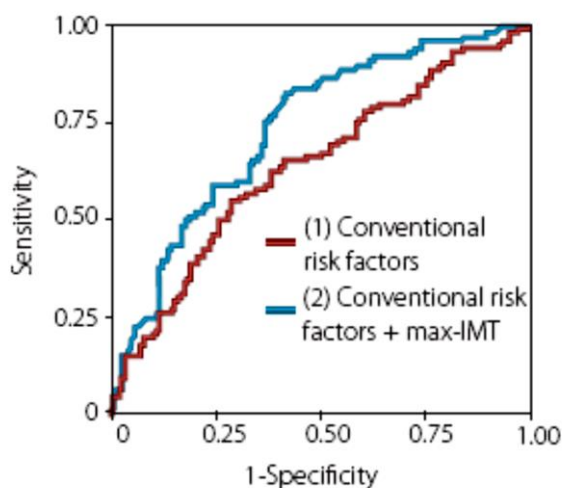
A diabetes mellitus tünetekben manifesztálódó szövődményei mellett tünetmentes cerebrális érszövődmények is előfordulnak. A tünetmentes agyi érbetegségek leggyakoribb formája az arteria carotisok intima-media rétegének megvastagodása.

Az intima- media vastagság növekedését az utóbbi évtized vizsgálatai alapján az irodalom a szubklinikus atherosclerosis egyik megnyilvánulásának tekinti. A vizsgálat során nagy felbontású B-módú ultrahang vizsgálat segítségével ábrázolható az arteria carotis communisok intima-media rétegének vastagsága.



5. ábra: Az intima-media vastagság mérése B-módú ultrahanggal

Amennyiben a szokványos kardiovaszkuláris rizikófaktorok mellett az intima-media vastagságot is figyelembe vették az epidemiológiai vizsgálatok során, a coronaria szűkület nagyobb érzékenységgel volt előre jelezhető [23]:



6. ábra A coronaria szűkületek előjelzésére alkalmazott szokványos rizikófaktorok és ezek + az intima-media vastagság specifitása és [23]

Az is igazolódott, hogy az intima-media vastagság növekedése az ischaemiás stroke egyik rizikófaktor [24].

A diabetes mellitusban szenvedők intima-media rétege a nem cukorbeteg populációval összehasonlítva nagyobb [25]. Egy meta-analízis tanúsága szerint már csökkent glükóz tolerancia esetén is megfigyelhető az intima-media réteg megvastagodása [26]. Cukorbetegségben az arteria carotisok intima-media vastagsága a diabetes egyéb vascularis szövődményeivel (nephropathia) párhuzamosan nő [27].

Az agyat ellátó erek egy másik jellegzetes károsodása diabetes mellitusban az arteria carotisok tünetmentes, vagy tünetet okozó szűkületei. Egy korábbi saját vizsgálatunk során, amelyet tünetmentes diabeteses betegekben szűrő jellegű B-módú ultrahanggal végeztünk [28], I-es típusú diabetesben az esetek legnagyobb részében normalis érfalszerkezetet (40%) vagy intimasclerosist (40%) találtunk, a 10 évnél régebben fennálló diabetesekben a vizsgált erek 20%-ában enyhe stenosis volt kimutatható. II-es típusú diabetesben normalis érfalszerkezetet az esetek 15%-ában, intimasclerosist az esetek 44%-ában találtunk. Enyhe stenosis 39%-ban, közepesen súlyos stenosis 2%-ban, míg súlyos stenosis kevesebb, mint 1%-ban fordult elő. A diabetes és magas vérnyomás együttes előfordulása esetén az enyhe stenosisok aránya a normalis és a scleroticus erek rovására növekedett és - ha csekély számban is - megjelentek a közepesen súlyos és súlyos stenosisok. Ez azt jelenti, hogy egyidejű hypertensio esetén I-es és II-es típusú diabetes mellitusban is súlyosabb agyi érszövődmények kialakulásával kell számolnunk. Egy további vizsgálat során az is megállapítást nyert egy hazai vizsgálatban, hogy a diabetes mellitusban szenvedő betegekben az esetek felében enyhe carotis stenosis, 3%-ában közepesen súlyos és 3,8%-ában súlyos stenosiszt lehetett igazolni [29].

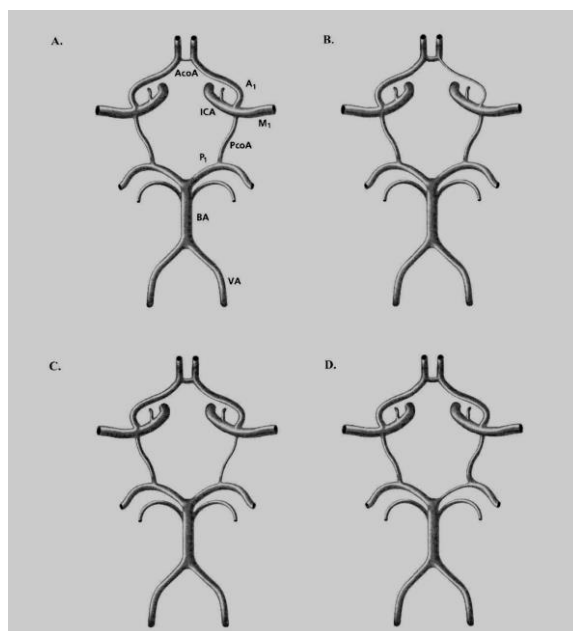
Diabetes mellitusban az agyi arteriolák vasodilatativ ingerekkel szembeni csökkent reaktivitását is megfigyelték [30]. Acetazolamid teszt segítségével végzett vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy I-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben a csökkent vazoreaktivitás a 10 évnél régebben fennálló diabetes mellitusban szenvedő betegekben igazolható [31], de károsodott vazoreaktivitást lehetett kimutatni 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedőkben is [32]. Az is igazolódott, hogy az agyi microvasculatúra funkciókárosodásának mértéke összefüggést mutatott az egyéb szervszövődményekkel (pl. microalbumin ürítés) is.

A WILLIS-KÖRI KOLLATERÁLIS KAPACITÁS ÉS AZ ISCHAEMIÁS STROKE KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS

Az a tény, hogy a súlyos arteria carotis interna stenosisban, illetve occlusióban szenvedő betegekben az intracranialis perfúzió egyik legfontosabb meghatározó tényezője a kollaterális keringés, kiemelten pedig a Willis-kör érhálózata, több évtizede ismert. Az 1960-as években végzett autopsiás vizsgálatokkal igazolták, hogy az agyi infarktust követően elhunyt személyekben a Willis-körök területén nagyobb arányban fordultak elő hypoplasiás érszegmentumok, mint stroke-ban nem szenvedőkben (7. ábra). [33] [34]

7. ábra. A kollaterális funkciót jelentős mértékben korlátozó Willis-köri anomáliák és előfordulási gyakoriságuk. A prevalenciát olyan autopsiás vizsgálatokkal határozták meg, melyben az egyes érszegmentumok hypoplasiáját 1mm-es érátmérő alatt definiálták.

A. Hypoplasiás a. communicans anterior (1-37%). AcoA = Arteria communicans anterior; AI = az a. cerebri anterior A1 szegmentuma; ICA = arteria carotis interna; M1 = az a. cerebri media M1 szegmentuma; PcoA = arteria communicans posterior; PI = az arteria cerebri posterior 1-es szegmentuma; BA = a. basilaris; VA = a. vertebralis. B. Az a. cerebri anterior 1-es szegmentumának hypoplasiája (1-13%). C. Hypoplasiás arteria communicans posterior (16-64%). D. Az a. cerebri posterior 1-es szegmentumának hypoplasiája (9-15%).



Az utóbbi 2 évtized klinikai kutatásai arra is rámutattak, hogy a súlyos carotis interna stenosisban szenvedő betegekben a megfelelően működő Willis-köri kollaterálisok megvédik az agyszövetet az ischaemia kialakulásától. [35] [36] [37] [38] [39]. Ráadásul, egy a közelmúltban végzett vizsgálatunkkal munkacsoportunk azt is igazolta, hogy nem stroke-os

betegekben az inkomplett (tehát a kollaterális funkciót korlátozó) Willis-körök aránya 22,7 % [40]. Hozzá kell tennünk azonban azt, hogy az elmúlt két évtized változást hozott abban a vonatkozásban is, hogy a hypoperfúziót-hemodinamikát előtérbe helyező pathomechanizmus helyett napjainkra már inkább a thromboembóliás mechanizmust tekintik elsődlegesnek az ischaemiás stroke-ok pathogenesisében[41]. Az is igazolódott, hogy a willis-köri kollaterálisok esetén nem az 1 mm-es, hanem nagyjából a 0,5-0,6 mm közötti az az átmérő, amely klinikailag is jelentős mértékben korlátozza a kollaterális funkciót [42] [43].

Mindenesetre három csoportba sorolható olyan megfigyelésekről számolnak be a klinikai vizsgálatok, amelyek arra utalnak, hogy az agyi infarktusok patogenezeise valószínűleg multifaktoriális és a kollaterális kapacitás épségének is fontos szerepe lehet benne:

- a. Szoros összefüggés igazolódott az extracranialis erek stenosisának súlyossága és az agyi infarktusok kialakulása között [44].
- b. A csökkent agyi funkcionális rezerv kapacitás a klinikai vizsgálatok szerint az agyi infarktusok egyik rizikófaktorá [35] [39] [45] [2].
- c. Összefüggés igazolódott a csökkent kollaterális funkció és a stroke kimenetele között [1] [36] [37] [38]

Az utóbbi egy évtizedben ezért újraértékeltek a hemodinamikai tényezők szerepét és azt hangsúlyozzák, hogy még emboliás eredetűnek tartott ischaemiás stroke-ok esetén is meghatározó szerepe van a megfelelő haemodynamikai állapotnak és a kollaterális rendszer épségének, mert a megfelelő áramlási dinamika nem pusztán a cerebrális perfúziós nyomás kritikus szint alá csökkenésétől véd, hanem segít megelőzni az embolusok kialakulását, valamint szerepet játszhat azok kimosásának folyamatában [46]. [47] [48].

Célkitűzések

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

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

Betegek és módszerek

HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA
LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL

A "Debrecen Hypertension Study" (DHS) részeként 14 és 19 év közötti fiatalokat vizsgáltunk [49]. A DHS eredeti célkitűzése az volt, hogy populáció alapú vizsgálattal megállapítsa a fenti életkorú fiatalokban a hypertonia pontprevalenciáját, feltérképezze a magasvérnyomás-betegség létrejöttéért felelőssé tehető rizikófaktorokat. Az adott periódusban a Debrecenben tanuló valamennyi középiskolás fiatalt (számszerűleg 10 359) bevontuk a vizsgálatba.

A hypertonia diagnózisa:

A vérnyomást Omron M4 digitális, oszcillometriás elven működő készülékkel mértük (Omron Healthcare GmbH, Hamburg, Germany). A vizsgálatokra ugyanabban az időpontban, az osztálytermekben került sor. Minden esetben 3 mérést végeztünk, az egyes mérések között 5 perc telt el. A továbbiakban a 3 mérést átlagoltuk, és a korábban ismertetett irányelveknek megfelelően az életkor, a nem és a testmagasság alapján 32 alcsoportot képeztünk [49]. Ezen alcsoportok mindegyikében meghatároztuk a vérnyomás 90 percentilis értékét, melyet a későbbi feldolgozás során mint referenciát vettünk figyelembe. Ezt követően már csak azt az 1641 serdülőt vizsgáltuk tovább, akik vérnyomásértéke meghaladta a 90 percentilist. Ezekben a tizenévesekben 3 hónapos különbséggel még két alkalommal történt 3-3 vérnyomásmérés, azaz összesen 9 mérési érték átlagolásával erősítettük meg, vagy zártuk ki a magasvérnyomás betegség fennállását. A kilenc mérést újra átlagoltuk, és összehasonlítottuk a teljes populáció 95 percentilis értékével. A magasvérnyomás-betegség diagnózisát azokban a serdülőkben tartottuk megalapozottnak akiknél vagy a systolés vagy a diastolés vérnyomás a 95 percentilist. Ezek alapján 216 serdülő (a populáció 2.01%-a) bizonyult hypertóniásnak. A jelen vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott, a tervezett vazoreaktivitás tesztekbe beleegyező 55 hypertóniás és 35 egészséges serdülő vett részt.

Transcranialis Doppler mérések

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

A pulzációs indexet a Gosling-formula szerint számítottuk:

$$\frac{(\text{szistolés sebességérték}-\text{diastolés sebességérték})}{\text{átlagsebesség érték}}$$

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

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

$$\frac{(\text{BH után mért sebesség érték}-\text{nyugalmi sebesség érték})}{\text{nyugalmi sebesség érték}} \times 100$$

Statisztikai feldolgozás

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

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

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

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

Transcranialis Doppler vizsgálatok:

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

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

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

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

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

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

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

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

Kontroll csoport

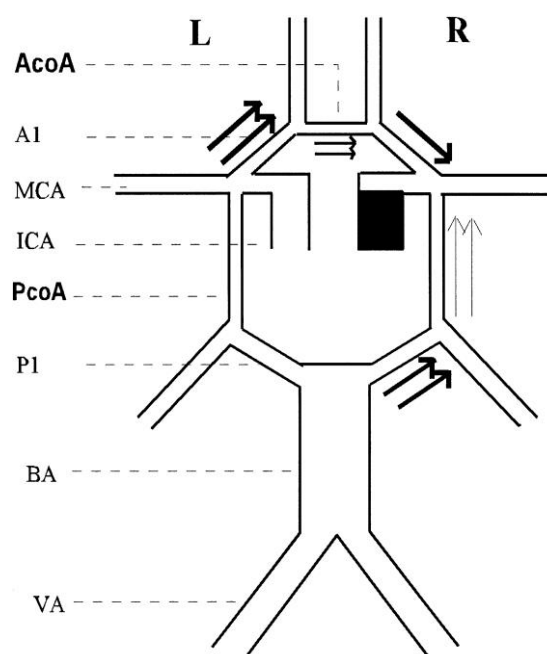
Kontroll csoportként olyan atheroscleroticus eredetű érbetegek szerepeltek, akiknek sem a kórelőzményében, sem a vizsgálatba beválogatáskor nem voltak cerebrovascularis eredetű betegségekre utaló tüneteik. Csak a kaukázusi rasszhoz tartozó betegek kerültek be a vizsgálatba. Ezek a betegek az Academic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

A kollaterális funkció vizsgálata

A transcranialis Doppler vizsgálat előtt az agyat ellátó extracranialis erek duplex vizsgálata következett. Hewlett-Packard Sonos 2000 duplex készülékkel történtek a vizsgálatok. A carotis stenosis mértékét a NASCET kritériumok alapján adtuk meg [38]. A TCCD vizsgálatot 2-2,5 MHz-es ultrahang fejjel végeztük. A Willis kört alkotó artériákat a temporális csontablakon keresztül vizsgáltuk. Olyan betegek is részt vettek a vizsgálatban akiknek a temporális csontablaka csak részleges elülső vagy hátulsó keringést érintő vizualizációt tett lehetővé. Azokban a betegeknél, akiknek nem volt elzáródott a. carotis internájuk, a kollaterális funkciók

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

A carotis kompressziós tesztek elvét a 8. ábrán szemléltetjük.



8. ábra. A carotis kompressziós tesztek elve

A carotis kompressziós tesztek technikai kivitelezése

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

A vizsgálat menete carotis oclusio esetén:

Azokban a betegekben ahol az egyik oldali a. carotis elzáródott, az ipszilateralis A1-szakaszban megfordult áramlási irány esetén láttuk bizonyítottan az ellenoldali félteke felőli megfelelő kollateralis áramlást. Kétoldali ICA elzáródás esetén az elülső keringéshez tartozó kollateralis áramlást nem tudtuk vizsgálni. Az a. basilarisból az elzáródott ICA irányába irányuló kollateralis áramlás bizonyítéka az ipszilateralis P1 szakaszon mért, a korra és nemre illesztett, ICA oclusio nélküli kontroll betegek átlagos áramlási sebességénél minimum 2 standard deviációval nagyobb áramlási sebesség növekedés szolgált.

Másodlagos kollateralis útvonalak vizsgálata:

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

Statisztikai elemzés

A betegekben és a kontrollokban egyaránt meghatároztuk a nem funkcionális elülső és hátulsó kollateralisok számát. A betegeket a súlyos ICA stenosis illetve oclusio jelenléte alapján

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

Eredmények

HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL

Összesen 55 hypertoniás és 35 egészséges serdülőt vizsgáltunk. A vizsgált személyek legfontosabb klinikai adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

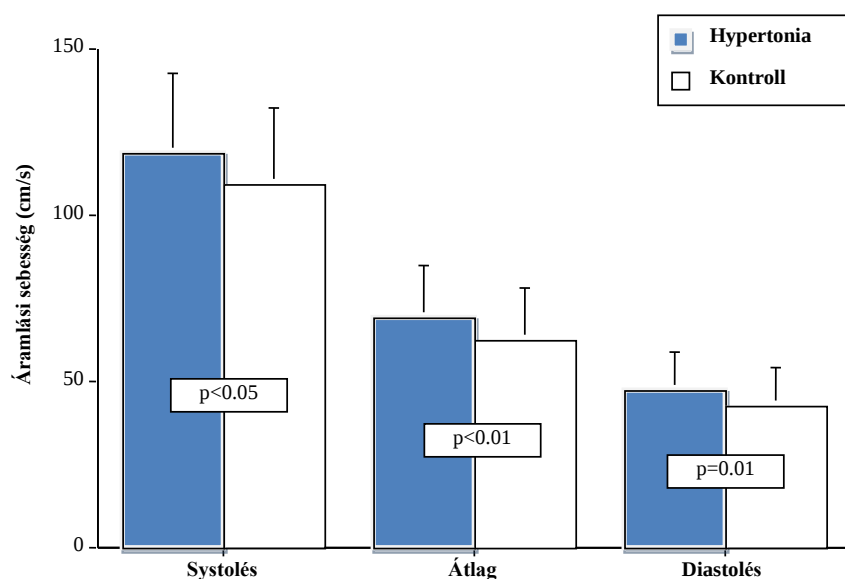
2. táblázat A vizsgált személyek legfontosabb adatai. N= nő, F= férfi. BMI= testtömeg-index, LVMI= bal kamrai tömeg index.

Paraméter	Hypertonia (n=55)	Kontroll (n=35)	P-érték
Nem (N/F)	27/28	16/19	NS
Életkor(év)	16.4±1.08	15.8±0.67	< 0.001
Testmagasság (cm)	173.1±9.2	170.6±7.5	NS
Testsúly(kg)	71.1±16.1	62.0±12.2	< 0.001
BMI (kg/m ²)	22.8±4.1	20.2±2.6	< 0.001
LVMI (g/m ²)	102.6±30.2	92.7±24.8	<0.01

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

A nyugalmi áramlási sebesség értékek összehasonlítása

Az a. cerebri media áramlási sebesség értéke szignifikánsan magasabb volt a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben, mint az egészségesekben (9. ábra)



9. ábra Az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség értékek hypertóniás és egészséges serdülőkben.

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

Az áramlási sebesség értékek abszolút értékeinek összehasonlítása légzésvisszatartás után

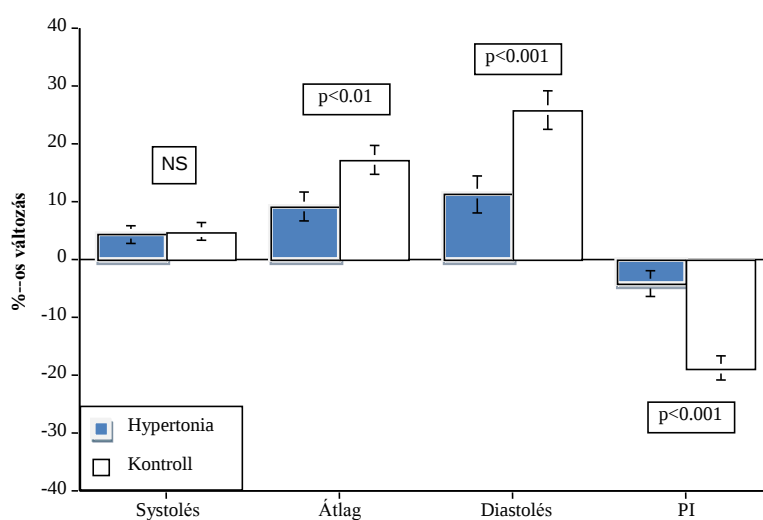
A systolés, diastolés és átlagsebességek abszolút értékei nem különböztek egymástól a hypertóniás és kontrollcsoportban a 30 másodperces légzésvisszatartás befejezésekor. Ugyanakkor a pulzációs index a légzésvisszatartás végén a hypertóniás csoportban magasabb volt. (3. táblázat)

3. táblázat Az a. cerebri media abszolút áramlási sebesség értékei 30 másodperces légzésvisszatartás után. NS= nem szignifikáns különbség, PI= pulzációs index.

TCD paraméter	Hypertonia (n=55)	Kontroll (n=35)	P-érték
Systolés	122.2 ± 23.7	114.8 ± 27.6	0.07
Átlagsebesség	75.1 ± 19.5	73.5 ± 21.2	0.63
Diastolés	52.0 ± 16.4	53.1 ± 16.0	0.67
PI	0.98 ± 0.28	0.86 ± 0.19	<0.01

Az áramlási sebesség értékek %-os változása légzésvisszatartás után:

A systolés sebességek %-os változása nem különbözött egymástól a hypertóniás és kontrollcsoportban. Ugyanakkor a magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülőkben a az átlagos, a diastolés áramlási sebesség érték és a pulsatilitási index %-os változása szignifikánsan kisebb mint az egészséges fiatalokban (10.ábra).



10. ábra A légzésvisszatartás hatása a hypertóniás és kontroll személyek arteria cerebri mediájában mért sebesség értékeinek %-os változására.

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

Vizsgálataink során 33, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő és 31 egészséges kontroll személyt tanulmányoztunk. A diabeteses betegek és a kontroll csoportba tartozók klinikai és laboratóriumi jellegzetességeit a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. Táblázat A diabeteses és egészséges személyek klinikai és laboratóriumi jellegzetességei (N/F:nő/férfi; I/N:igen/nem)

	Diabetes (n=33)	Kontroll (n=31)	Szignifikancia
Életkor (év)	40.0±6.6	41.3±10.4	NS
Nem (N/F)	19/14	16/15	NS
Diabetes fennállási ideje (év)	21.5±6.9	-	-
Hgb A1C (%)	8.5±1.1	-	-
Microalbuminuria (mg/nap)	103.0±251.1	-	-
Retinopathia (I/N)	25/6	-	-
Neuropathia (I/N)	22/9	-	-

Látható, hogy a kontroll személyek és a diabetesesek életkora közel azonos volt, ahogyan a nemek aránya is. A diabetes átlagos fennállási ideje 21,5±6,9 év volt (10-38 éves tartományban). Látható tehát, hogy régóta fennálló diabetessel élő betegek kerültek beválogatásra. A glikált hemoglobin szint elfogadható vércukorkontroll mellett szólt. A célszervkárosodások közül a mikroalbuminuria jelentősen eltérő súlyosságú nephropathiára utalt, az ürítés 2-1300mg/nap tartományban volt. A betegek többségében mind a diabeteses retinopathia (n=25) mind a neuropathia a vizsgálat idején már megfigyelhető volt.

Az intima-media vastagság mérések eredményei:

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

Transcranialis Doppler mérések

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

5. táblázat Az a. cerebri media áramlási sebesség (cm/s) és pulzációs index (PI) értékei nyugalomban és 30 másodperc légzésvisszatartást, valamint 60 másodperc hyperventiliációt követően. Átlagértékek $\pm$ standard deviáció. NS= nem szignifikáns különbség.

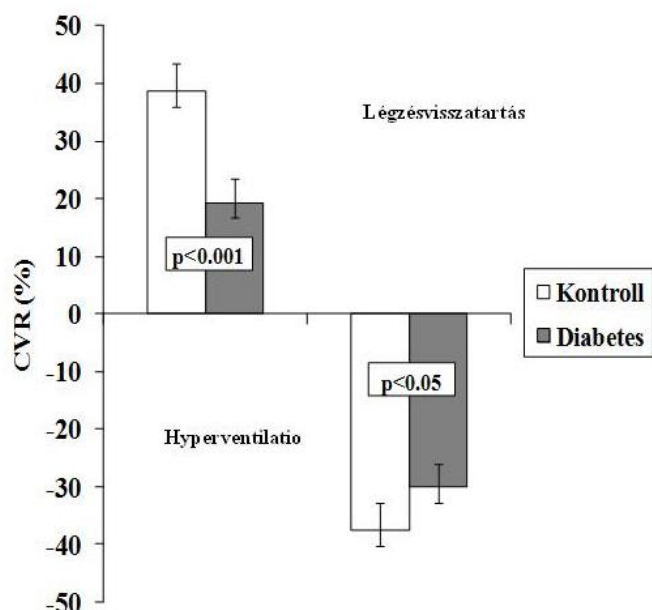
	Diabetes	Kontroll	p
Nyugalmi			
Systolés	82.8 $\pm$ 16.8	117.6 $\pm$ 17.4	p<0.001
Diastolés	32.9 $\pm$ 7.6	49.8 $\pm$ 19.8	p<0.001
Átlag	48.9 $\pm$ 10.7	71.5 $\pm$ 10.8	p<0.001
PI	1.02 $\pm$ 0.19	0.9 $\pm$ 0.18	p<0.05
Légzésvisszatartás után			
Systolés	90.5 $\pm$ 20.2	151.1 $\pm$ 25.9	p<0.001
Diastolés	39.0 $\pm$ 11.5	78.4 $\pm$ 19.0	p<0.001
Átlag	56.6 $\pm$ 14.7	98.7 $\pm$ 17.9	p<0.001
PI	0.92 $\pm$ 0.19	0.69 $\pm$ 0.17	p<0.001
Hyperventilatio után			
Systolés	69.2 $\pm$ 15.8	95.1 $\pm$ 18.1	p<0.001
Diastolés	19.9 $\pm$ 6.4	29.8 $\pm$ 10.6	p<0.001
Átlag	33.9 $\pm$ 8.7	44.6 $\pm$ 12.6	p<0.001
PI	1.48 $\pm$ 0.38	1.61 $\pm$ 0.41	NS

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

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

Az arteria cerebri media áramlási sebességének százalékos változásait légzésvisszatartás és akaratlagos hyperventilatio után a 10. ábra mutatja.

11. ábra Az a. cerebri media átlagos áramlási sebesség értékének %-os változásai 30 másodperc légzésvisszatartást (x-tengely fölötti oszlopok) és 60 másodperc hyperventilációt követően (x-tengely alatti oszlopok).



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

Az IMT és a klinikai adatok közötti összefüggés

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

A cerebrovascularis reaktivitás és a klinikai adatok kapcsolata

A BH alapján mért cerebrovascularis reaktivitás függetlennek bizonyult az életkortól, a diabetes időtartamától és a mikroalbuminuria súlyosságától. Az akaratlagos hyperventilláció után mért áramlási sebességváltozás szintén nem volt kapcsolatban az életkorral, a diabetes időtartamával

vagy mikroalbuminuriával. Nem volt különbség (sem BH sem HV esetén) a retinopathia illetve a neuropathia megléte alapján képzett csoportokban sem.

Az IMT és a cerebrovascularis reaktivitás kapcsolata

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

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

109 akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegnél végeztünk az elülső keringést érintő TCCD vizsgálatot. 78 férfit és 31 nőt vizsgáltunk, az átlagéletkoruk 66 év volt (38-91 tartományban). A 109 beteg közül 75 esetben volt eredményes a vizsgálat (60 férfi és 15 nő, átlagéletkoruk 64 év, 41-91 év tartományban). A vizsgálatba bevont betegek jellemzőit, valamint a sikertelen vizsgálatok okait a 6. táblázat foglalja össze.

6.táblázat A vizsgált betegek klinikai jellemzői és a TCCD vizsgálatok sikertelenségeinek okai

	Stroke-os betegek	Kontroll
Bevont beteg száma	109	113
A sikertelenség oka		
Proximális CCA plaque	2	4
Nem megfelelő temporalis ablak	29	9
Elégtelen kooperáció	3	0
A vizsgálható betegek	75	100
Nem		
Nő	15	25
Férfi	60	75
Életkor átlag	64	61
Életkor tartomány	41-91	35-89
Extracranialis ICA		
>70%-os stenosis	5 (7%)	11 (11%)
occlusio	21 (28%)	8 (8%)
Korábbi betegségek (%)		
Korábbi TIA vagy stroke	32	-
Diabetes mellitus	16	11
Dohányzás	36	63
Hypertonia	76	35
Hyperlipidaemia	70	35
Korábbi pitvarfibrillatio vagy MI	30	23
Stroke súlyosság (%)		
Rankin score < 4	35	-
Rankin score > 4	65	-
Az agy infarctus típusa a CTn (%)		
Territorialis	56	-
Lacunaris	20	-
Határterületi	3	-
Kombinált	5	-
Nincs látható infarktus	16	-

Stroke-ban szenvedő betegek:

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

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

Kontroll személyek

A kontroll csoportot 113 atheroscleroticus érbeteg alkotta: 79 férfi és 34 nő, az átlagéletkoruk 62 év volt (35-89 éves tartományban). A beteg és a kontroll csoport életkorában statisztikailag szignifikáns különbség volt ($p=0,008$). A 113 beteg közül 100 esetben volt eredményes a TCCD vizsgálat. Súlyos ICA occlusiv betegsége 19 betegnek volt. Két betegnek volt kétoldali súlyos, 70%-nál nagyobb stenosisa, 8 esetben volt egyoldali occlusio, ezek közül 2 betegnek ellenoldali súlyos stenosisa is volt (6. táblázat). Az áramlási irány megfordulásához vezető kétoldali vertebralis occlusiot nem találtunk. Az elülső kollaterális útvonal 99 betegben volt vizsgálható a kontroll csoportban. A hátsó keringés az érintett 200 hemisphaeriumból 193-ban volt vizsgálható (7. táblázat)

7. táblázat A stroke-ban szenvedő betegek és a kontroll csoport funkcióképes és nem funkcióképes kollaterálisainak vizsgálati eredményei

	Stroke-os betegek	Kontroll csoport	P-érték
Az elülső kör sikeres inszonációja	69	99	
Nem funkcionális elülső kollaterális	23 (33%)	6 (6%)	<0,001
A hátulsó kör sikeres inszonációja	142	193	
Nem funkcióképes hátsó kollaterális	81 (57%)	83 (43%)	0,02
ICA occlusiók száma	23	8	
Nem funkcióképes ophthalmica kollaterális	8 (35%)	0 (0%)	0,06

A kollaterális működés és a stroke kapcsolata

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

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

A 8.táblázatban a súlyos ICA stenosisal és occlusioval rendelkezőkben mutatjuk a nem funkcióképes elülső és hátsó kollaterálisok prevalenciáját és a hozzá tartozó OR-t. Ebben a csoportban erős az összefüggés a nem működőképes elülső és hátsó kollaterális kapacitás és az ischaemiás stroke között:

8. táblázat

	Stroke betegek (N=26)	Kontroll (n=19)
Nem funkcióképes elülső kollaterális	11/23	2/18
	OR= 7,33 (1,19-76,52)	
Nem funkcióképes hátsó kollaterális	15/25*	7/21
	OR= 3,00 (0,77-12,04)	

A stroke jellemzői a vizsgált betegcsoportban

A 26 súlyos ICA eltéréssel rendelkező beteg közül csak 2 esetben volt határterületi infarctus kimutatható. 17 esetben territoriális infarctus, 5 esetben 1 vagy több lacunaris infarctus ábrázolódott. Ezek közül 2 esetben a lacunaris stroke-okat réginek minősítették. A 49 súlyos ICA stenosisal nem rendelkező beteg közül 25-nek volt territoriális infarctusa, 4 esetben territoriális és lacunaris infarctus kombinálódott, 10 betegnek lacunaris infarctust írtak le. 3 esetben a lacunákat réginek minősítették. 10 betegnél nem írt le eltérést a CT. Abban a 15 betegben akiknél csak lacunaris infarctust találtunk CT-vel, az anterior és posterior nem funkcióképes kollaterálisok aránya 27 % és 61% volt, a 60, nem lacunaris infarctusos betegben 35% ill 56% volt az érték. A két csoport közti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Amikor a súlyos carotis stenosisos és territorialis infarctusban szenvedő csoportot hasonlítottuk össze a súlyos carotis elváltozás nélküli territorialis infarctusos csoporttal, az elülső és hátsó kollaterálisok 50% illetve 55% és 25% illetve 44%-ban voltak funkcióképtelenek, ami szintén nem szignifikáns különbség. Lehetséges, hogy a statisztikailag nem kimutatható különbségnek esetleg a kis mintaszám volt az oka.

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

Megbeszélés

HYPERTONIÁS SERDÜLŐK CEREBRÁLIS VAZOREAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA LÉGZÉSVISSZATARTÁSOS TESZTTTEL

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

Az általunk az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség értékek megfelelnek a Brouwers és mtsai által ismertetett referencia értékeknek [50]. A hypertoniás és nem hypertoniás személyek között nyugalomban valamennyi áramlási sebességérték szignifikánsan különbözött a két csoport között, a pulsatilitási indexek között nem volt szignifikáns a különbség. A korábbi vizsgálatok eredményei a nyugalmi áramlási sebesség értékek vonatkozásában nem egységesek: egyes szerzők azt találták, hogy hypertoniás és egészséges személyekben az agyi vérátáramlás hasonló nagyságrendű [51] [52] [3], míg mások hozzánk hasonlóan azt találták, hogy magasvérnyomás-betegségben a nyugalmi áramlási sebesség értékek magasabbak [8] [53]. A némileg ellentmondó eredmények magyarázata véleményünk szerint egyrészt az lehet, hogy az a. cerebri media áramlási sebesség értékei az életkor előrehaladtával csökkennek. Lipsitz és munkatársainak megfigyelése szerint egészséges fiatalokban az áramlási sebesség értékek magasabbak, mint normotensiós és hypertoniás idősokban, ugyanakkor a két utóbbi csoport áramlási sebesség értékei megegyeznek [9]. Hasonló megfigyelésekről számolt be Troisi is [54]. A hypertoniás betegek agyi hemodinamikai viszonyait tanulmányozó eddigi vizsgálatok során főleg az idősebb korcsoportba tartozó hypertoniás és egészséges személyeket válogattak be. Feltételezhető, hogy az életkor előrehaladtával elmosódnak a hypertoniás és magasvérnyomás-betegségben nem szenvedőkben a fiatalabb korban az áramlási sebesség értékek vonatkozásában még megfigyelhető enyhe különbségek.

Korábban több vizsgáló is beszámolt arról, hogy hypertoniás felnőttekben a hypo- és hypercapniás ingerekkel szembeni agyi vazoreaktivitás a kontroll személyekhez viszonyítva csökkent [8] [55] [51]. A légzésvisszatartásos teszt során hypercapnia jön létre [56]. Hypercapniás körülmények között végzett vizsgálataink során a magasvérnyomás- betegségben szenvedő serdülőkben a vazoreaktivitás az egészséges fiatalokhoz képest csökkent volt. A hypertoniáról közismert, hogy az agyi microvascularis funkciók (vasodilatatio és vazokonstrikció) megváltozását okozza. A folyamat hátterében az agyi arteriolák endothelium-

függő relaxációjának csökkenése [57], valamint az agyi erek nyugalmi tónusának fokozódása állhat. A "remodelling" elmélet szerint a krónikusan magas vérnyomás az erek fal-lumen arányának növekedését, és ezáltal az arteriolák vasoconstrictiós és vasodilatációs képességének csökkenését okozza [58] [59]. Egyelőre nem tisztázott, mennyi időnek kell eltelnie ahhoz, hogy a magas vérnyomás hatására az agyi arteriolák területén e változások létrejöhessenek. Kétségtelen tény, hogy amennyiben a korábban magas vérnyomásos betegek antihypertensív kezelést kapnak, a megváltozott vazoreaktivitás 3 hónappal a kezelés megkezdését követően normalizálódik [60]. Feltételezhető tehát, hogy az agyi arteriolák tónusának a magasabb vérnyomásértékekhez való alkalmazkodása néhány hét, esetleg hónap alatt létrejön. Mivel az általunk vizsgált serdülők nagyobb hányadában a mi vizsgálatunk derítette fel a magas vérnyomást, a jelen vizsgálatban nem áll rendelkezésre elegendő adat a hypertonia fennállási idejéről, illetve a kezelés esetleges hatékonyságáról.

Néhány mondatban meg kell említenünk az általunk alkalmazott módszer korlátait is. Az irodalmi adatokból ismert, hogy a légzésvisszatartásos teszttel mért vazoreaktivitás értékek variabilitása viszonylag nagy, ezt saját vizsgálataink során is megfigyeltük. Azért döntöttünk a normális belégzést követő 30 másodperces időtartamú légzésvisszatartás mellett, mert ez az időtartam már bizonyosan elegendő a megfelelő PaCO_2 -szint létrejöttéhez, de a vizsgált személyek mindegyike számára még jól tolerálható [56]. A vizsgálat korlátaiként értékelhető, hogy a jelen eredmények elsősorban a patofiziológia tisztázására alkalmasak, az egyes kóros esetek felismeréséhez a vizsgálat érzékenysége nem megfelelő. Ez a megfigyelésünk összhangban van a korábbi vizsgálók által leírtakkal is [56] [61].

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

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

Tanulmányunkkal igazoltuk, hogy 1-es típusú diabetes mellitusban az arteria carotisok intima-media vastagsága nagyobb, mint egészséges személyekben. Emellett azt is igazoltuk, hogy mind a vazokonstriktor, mind a vazodilatációs stimulusokra a diabeteses betegekben a kontroll személyekhez képest csökkent vazoreaktivitás mutatható ki. A nemzetközi irodalomban ez volt az első olyan vizsgálat, amely 1-es típusú diabeteses betegcsoportban az agyi erek vazodilatációs és vazokonstriktív reaktivitását tanulmányozta.

Az agyat ellátó nagy-és középnyag erek érintettsége diabetes mellitusban jól ismert, mint ahogy az is, hogy e betegcsoportban az a. carotisok, a coronariák és a perifériás erek területén az érszűkületek kialakulásának incidenciája nagyobb. Az arteria carotisok intima-media vastagságáról igazolódott, hogy az atherosclerosis kifejlődésének indikátora, ezért napjainkban már a cardio-és cerebrovascularis rizikóbecslés egyik ajánlott vizsgálómódszere az IMT mérés [62]. Diabeteses betegekben az IMT megvastagodásának mértéke a retinopathia és a microalbuminuria súlyosságával pozitív korrelációt mutatott, amely arra utal, hogy az érrendszer különböző területén az érkárosodások egymással párhuzamosan alakulnak ki [63] [64]. Saját vizsgálatunkkal csak a betegek életkora és az IMT súlyossága közötti pozitív összefüggést tudtuk igazolni, de az IMT nem függött a diabetes mellitus fennállási idejétől. Egy korábbi vizsgálatunkkal munkacsoportunk hasonló megfigyelésről számolt be: az a. carotisok atheroscleroticus stenosisainak súlyossága az életkortól függött, de 1-es típusú diabetes mellitusban független volt a betegség fennállásától. ezzel szemben 2-es típusú diabeteses betegekben az emelkedő életkorral és a diabetes fennállási idejével arányosan súlyosabb volt a carotis stenosis is [28]. Meg kell jegyeznünk azt is, hogy a jelen vizsgálatba bevont betegeink valamennyien régóta ismert 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek voltak (a betegség átlagos fennállási ideje 21,6 év volt és a betegek legtöbbször meghaladta a 10 évet). Minden bizonnyal ez lehet az oka, hogy a nem retinopathiás betegek aránya olyan alacsony volt ($n=7$), amely viszont nem tette lehetővé a korrekt statisztikai analízist és az esetleges különbségek igazolását.

A nyugalomban mért áramlási sebesség értékek az a. cerebri mediában szignifikánsan alacsonyabbak voltak a diabeteses csoportban, mint az egészséges kontroll személyekben. Első megközelítésben ez a megfigyelés két okkal magyarázható: az a. cerebri media áramlási sebessége akkor lehet alacsonyabb, ha a középnyag erek (tehát konkrétan az a. cerebri media) dilatáltak, vagy amennyiben az ellátási területéhez tartozó rezisztencia-arteriolák konstriktóban vannak. A korábbi vizsgálatokból ismert, hogy a Willis-kört alkotó erek

átmérője relatíve állandó, ezért az a. cerebri media diabetes mellitus miatti dilatációja nem valószínű. A rezisztencia erek konstriktója diabeteses betegekben korábbi vizsgálatokból ismert. Diabeteses betegekben a pulzációs index emelkedéséről számoltak be előző vizsgálatok során, amely az illető érterület arterioláinak konstriktójára utalhat és amely egyben magyarázza is a nyugalomban mérhető alacsonyabb áramlási sebesség értékeket [65] [66].

Diabetes mellitusban a mi jelen vizsgálatainkhoz hasonlóan korábban mások is igazolták már az agy arterioláinak károsodott reaktivitását. Autoregulációs tesztekkel [67] [30] [68], a CO₂-belégzést alkalmazó vazoreaktivitás-tesztel [69], intravénás acetazolamid adását követően végzett vazoreaktivitás-tesztekkel [31] [70] [71] és légzésvisszatartásos tesztel [72] igazolták, hogy az agyi arteriolák reaktivitása diabetes mellitusban csökkent. Az is igazolódott, hogy a vazoreaktivitás károsodása korrelál a diabetes fennállási idejével és az egyéb érszövődményekkel párhuzamosan alakul ki [31, 73]. Felmerülhet a kérdés az olvasóban, hogy akkor mi az újdonság a mi vizsgálatunkban. Először is, az eddigi vizsgálatok jobbára a vazodilatációs reaktivitást tanulmányozták, de eddig nem volt adat arra vonatkozóan, hogy a vazokonstriktós reaktivitás is károsodott-e. Jelen vizsgálatunkban mi mind vazodilatációs, mind vazokonstriktós ingereket alkalmaztunk a vazoreaktivitás vizsgálatára. Másrészt a légzésvisszatartásos tesztet eddig csak 2-es típusú diabetes mellitusban alkalmazták [30], a sokkal ritkább 1-es típusú diabetes mellitusra vonatkozóan vizsgálataink megkezdéséig nem volt adat.

A légzésvisszatartásos és hyperventillációs tesztek élettani alapjait e munka irodalmi összefoglalójában részletesen leírtuk, és korábban számos közlemény is foglalkozott vele a nemzetközi irodalomban [74]. Röviden, a 30 másodperces légzésvisszatartást követően az extracelluláris pCO₂ és ennek következményeként az agyi arteriolák dilatációja miatt az agyi véráramlás megemelkedik. Ezzel szemben az akaratlagos hyperventillatiókor az extracelluláris pCO₂ csökkenése és a pO₂ emelkedése következik be, mely az arteriolák szűkületét és az agyi vérátáramlás csökkenését okozza [74]. E tesztek eredményesen alkalmazhatók voltak korábban számos olyan betegség tanulmányozására, amelyekben az agyi arteriolák funkciója tartósan, vagy átmenetileg károsodik, pl. preeclampsiaiban, meningitisben, hemodinamikailag szignifikáns carotis stenosisok és hypertonia esetén [53, 75] [76] [77] [78, 79] [74].

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a nyugalmi pulzációs index emelkedett, az áramlási sebesség csökkent 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben az egészséges kontrollokhoz képest, és az agyi arteriolák reaktivitása is károsodott. Korábban experimentális diabetesben a vazoaktív anyagok magasabb szérumszintjét írták le, amely megfelelő magyarázattal szolgálhat e megfigyelésekre, azaz a nyugalomban megfigyelhető magasabb

vazokonstriktív tónusra diabetes mellitusban [80, 81]. Legfontosabb megfigyelésünk az, hogy az arteriolák reaktivitási funkciója mindkét irányba (tehát a vazokonstriktor és vazodilatátor stimulusok alkalmazása esetén is) érintett. Véleményünk szerint e megfigyelések inkább az arteriolák morfológiai, mintsem funkcionális elváltozásaira utalhatnak diabetes mellitusban. Ezt a feltételezésünket azok a pathohistológiai megfigyelések is alátámasztják, amelyek szerint a diabetesben szenvedő betegek boncolási leleteiben jellegzetesen előfordulnak microatheromák, lipid-és hyalin depozitumok és a basalis membrán megvastagodásai [80].

Végül, meg kell említenünk vizsgálataink korlátait is. Ezek között is először említést érdemel, hogy a transcranialis Doppler nem közvetlenül az agyi vérátáramlást méri, hanem a vérátáramlási sebesség értékeit melyek változása arányos az agyi vérátáramlás mértékével. A másik ilyen korlátunk az, hogy a légzésvisszatartásos és hyperventillációs tesztek diszkriminatív ereje korlátozott, ezért diabeteses betegek szűrővizsgálataira nem, vagy csak korlátozott mértékben (megfelelő életkor és nem szerint illesztett kontroll csoport eredményei alapján) alkalmazhatók. Véleményünk szerint vizsgálataink elsősorban patofiziológiai jelentőségűek: eredményeink hozzájárulhatnak a diabetesesekben gyakran előforduló lacunaris infarctusok [82], vascularis dementiák [83], és nagyobb gyakorisággal előforduló cerebrovascularis szövődmények hátterének megértéséhez [83] és segíthetnek annak megértésében is, miért rosszabb a stroke-ok kimenetele diabetes mellitusban szenvedő betegekben [84] [85].

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

Vizsgálatunkban szignifikánsan nagyobb arányban találtunk funkcionálisan elégtelen, a Willis kört érintő, elülső és hátsó kollaterális rendszert az ischaemiás stroke-on átesett betegekben mint azokban az ér-betegekben akiknek nem volt stroke-juk. A súlyos ICA stenosisos betegekben erős korrelációt találtunk a nem funkcióképes elülső kollaterális rendszer és a stroke között (OR7,33%, 95%CI=1,19-76,52). Az összefüggés a hátsó kollaterális rendszer és a stroke között kevésbé volt szoros (OR=3,00 95CI=0,77-12,04). Azoknak a betegeknek, akiknek úgy alakult ki stroke-juk, hogy a szív nem volt emboliaforrás, 75% százalékának nem volt funkcióképes az elülső kollaterális rendszere, ezzel szemben azokban, ahol a szív emboliaforrásként szerepelt ez az érték 22% volt. (p=0,04). Ez az eredmény felhívja a figyelmet arra, hogy mennyire életfontos a megfelelően kifejlődött kollaterális rendszer jelenléte azokban a betegekben, ahol a carotis rendszer atherosclerosis a stroke fő rizikófaktor. Ezek az eredmények alátámasztják Caplan és Hennerici elméletét [48], amely szerint a károsodott kollaterális rendszer csökkenti a keringés kompenzációs képességét arra,

hogy eliminálja a thromboembolusokat és limitálja az embólia miatt kialakuló ischaemiás területek vérellátását.

Bár a határterületi infarktust tartják az alacsony áramlás által okozott típusos, hemodinamikai elváltozásnak [35, 86] ilyen típusú laesiót saját anyagunkban csak két betegben találtunk. Mind a két betegben hiányzott mind az anterior, mint a posterior kollaterális útvonal. A súlyos ICA stenosisal, illetve nem megfelelő kollaterális rendszerrel rendelkező betegek többségének territorialis típusú stroke-ja volt, amit elsősorban a nagyerek atherosclerosis vagy cardialis embolisatio okozhat. Nem próbáltunk meg különbséget tenni az emboliás és a hemodinamikai eredet között, mivel Hennerici és munkatársai [87] vizsgálatából tudjuk, hogy a stroke mechanizmusára nem lehet a koponya CT, vagy MR felvételek alapján pontosan következtetni. Meglepő módon nem találtunk különbséget a lacunaris stroke-os betegek (az ilyen betegekben ésszerűen nem feltételezhető kapcsolat a kollaterális funkció és a stroke között) és a nem lacunaris infarctusos betegek között. A súlyos carotis elváltozás nélküli beteg és kontroll csoportot összehasonlítva azt találtuk, hogy a nem funkcióképes kollaterálisok száma a betegcsoportban jelentősen nagyobb volt: 26% szemben az 5%-al ($p=0,002$). Annak hátterében, hogy a stroke magasabb arányban fordult elő nem funkcióképes kollaterálisok esetén, nem csak kongenitalis rendellenességek állhatnak, hanem az agyi ereket érintő előrehaladottabb atherosclerosis is magyarázhatja az eltérést. Egy másik magyarázat az lehet, hogy a hypertensio amely szegényes kollaterális [37, 38] rendszerhez társul, szignifikánsan gyakoribb volt a betegcsoportban ($p<0,001$).

A Willis-kör diszfunkciója és az emelkedett stroke rizikó közti kapcsolat lehetőségét először Alpers és Berry patológiai vizsgálatai vetették fel [33]. Ők 350, normális agyhoz tartozó Willis kört hasonlítottak 194 infarctus jeleit mutató agyhoz tartozóval és elsőik között közölték, hogy az infarctusos agyakban nagyobb hányadában mutathatók ki hypoplasiás Willis-köri kollaterálisok. Később egy hasonló vizsgálatban Battacharji és munkatársai [34] arról számoltak be, hogy csak abban a csoportban volt szignifikáns összefüggés az agyi infarctusok és a hypoplasiás kollaterálisok között, ahol az a. carotis-, vagy vertebralis stenosis is kimutatható volt. A közelmúltban Hedera [37] úgy találta, hogy azokban a szimptomás betegekben, akiknél 75%-os, vagy annál súlyosabb ICA stenosis/occlusio volt, kevesebb funkcióképes kollaterális volt megfigyelhető, mint a hasonló tünetmentes személyekben. Silvestrini és munkatársai ICA occlusios betegekben fordított arányosságot találtak a stroke súlyossága és a funkcionális kollaterálisok száma között [88]. A NASCET csoport kutatói kimutatták, hogy azokban a betegekben akinek 70%-nál súlyosabb stenosisuk van, a működőképes Willis kör mind hosszú távon, mind a perioperatív időszakban alacsonyabb

féltekei stroke és TIA rizikóval jár [38]. A fentiek közül egyik vizsgálat sem tanulmányozta elkülönítve az anterior és a posterior útvonal hozzájárulását a fentiekhez. Vizsgálatunk eredményei azt mutatják, hogy elsősorban az anterior útvonal elégtelensége kapcsolódik szorosan az ischaemiás stroke-hoz. Ez erősen alátámasztja azt a korábbi elképzelést, amely szerint AcoA a Willis kör legfontosabb kollaterálisa [35] [43, 89] [90] [91] [92].

A temporalis ablakon keresztüli vizsgálat sikeressége meglepően különbözött a beteg és a kontroll csoportban. Ennek a magyarázata az lehet, hogy a betegcsoport átlagéletkora magasabb volt: 66 év vs. 62 év. Ismert, hogy a temporalis ablak ultrahang áteresztő képessége az életkor előrehaladtával csökken, különösen az idősebb nőkben [93]. A 75 év feletti résztvevők száma szignifikánsan nagyobb volt a beteg, mint a kontroll csoportban ($p=0,02$), és a női résztvevők életkora is magasabb volt a betegcsoportban 69 év vs. 63 év ($p=0,001$). Ezen kívül a TCCD vizsgálat különösen különösen nehezen kivitelezhető az idős, súlyos állapotú, gyakran nem kooperáló stroke betegeken- ez időnként akadályozta is a kis intracranialis erek észlelését. Echo-kontrasztanyagok alkalmazása szignifikánsan javíthatja gyenge akusztikus ablakkal rendelkezőkben az intracranialis kollaterálisok felderítését. [94-96].

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

Összefoglalás

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

tesztekkel (légzésvisszatartásos teszt és hyperventillációs teszt) és carotis kompresszióval kombináltunk. Megállapításaink az alábbiak:

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

Summary

In the present thesis we assessed the impact of some selected stroke risk factors (hypertension, diabetes mellitus and Functional ability of the willisian collaterals) on the morphological and functional changes of intracranial vessels. We have used a non-invasive method, the transcranial Doppler for this purpose, combined with different stimuli used for the testing cerebral vasoreactivity, such as breath holding test, hyperventilation test and carotid compression test. Our observations were as follows:

1. We have shown for the first time in the literature that cerebrovascular reactivity after administration of the breath holding stimulus is impaired in hypertensive adolescents as compared to healthy controls.
2. We demonstrated that patients with type-1 diabetes mellitus, suffering from the disease for more than 10 years have higher intima-media thickness than non-diabetic subjects.
3. We were the first in the literature using breath holding and hyperventilations test in patients suffering from type-1 diabetes mellitus. We demonstrated that these patients have impaired cerebrovascular reactivity to both vasoconstrictor and vasodilatory stimuli.
4. We were the first using TCCD carotid compression tests for assessing the collateral patency of the circle of Willis in stroke patients. We have shown that inappropriate anterior collaterals is more frequent in the ischemic stroke patients comparing to the atherosclerotic control group independently to the stroke type. In case of carotid occlusive disease the difference is maximal in this case the frequency of nonfunctional anterior collateral is 7,3 times to controls, whereas in case of non-functional posterior collaterals the frequency is 3 times.

Hivatkozott közlemények jegyzéke:

1. Hoksbergen AW, Fülesdi B, Legemate DA and Csiba L. Collateral configuration of the circle of Willis: transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy. *Cerebrovascular Dis* 2000; 31: 1346-1351.
2. Settakis G, Molnár C, Kerényi L, et al. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol* 2003; 10: 609-620.
3. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E and Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973; i: 507-510.
4. Strandgaard S and Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15: 413-416.
5. Miller RD, ed. *Miller's anesthesia*: Churchill Livingstone, 2009.
6. Lemne C, Jogestrand T and de Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26: 34-39.
7. Pauletto P, Palatini P, Da Ros S, et al. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1231-1237
8. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I and Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 383-389.
9. Lipsitz LA, Mukai S, Hamner J, Gagnon M and Babikian V. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke* 2000; 31: 1897-1903.
10. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W and Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45-52.
11. Páll D, Settakis G, Katona E, et al. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 167-172.
12. Katona E, Settakis G, Varga Z, et al. Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. *J Neurol Sci* 2006 247: 138-143.
13. Baliga B.S and Weinberger J. Diabetes and stroke: Part one: Risk factors and pathophysiology. *Current Cardiology Reports* 2006; 8: 23-28.

14. Szigethy E, Jancsó Z, Móczár C, Ilyés I, Kovács E KR and Rurik I Primary care of patients with high cardiovascular risk : Blood pressure, lipid and diabetic target levels and their achievement in Hungary. *Wien KlinWochenschr* 2013; 125: 371-380.
15. Winkler G, Hídvégi T, Vándorfi G, Balogh S and Jermendy G. Prevalence of undiagnosed abnormal glucose tolerance in adult patients cared for by general practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire. *Med Sci Monit* 2013 19: 67-72.
16. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013; 8: e65174.
17. Stevens R J, Coleman R L, Adler A, Stratton IM, Matthews DR and Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. *UKPDS 66. Diabetes Care* 2004; 27: 201–207.
18. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA and Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *J Diabetes Complications* 2009 23: 283-296.
19. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischaemic stroke in patients with diabetes: The greater Cincinnati/northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005; 28:355–359.
20. Stegmayr B and Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia Hungarica* 1995; 38: 1061-1068.
21. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Targa C, Parra O and Oliveres M. Trends in clinical features and early outcome in patients with acute cardioembolic stroke subtype over a 19-year period. *Neurol India* 2012 60: 288-293.
22. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, et al. Nineteen-year trends in risk factors, clinical characteristics and prognosis in lacunar infarcts. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 231-236.
23. Katakami N, Kaneto H and Shimomura I. Carotid ultrasonography: A potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 3-13.
24. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752-1760.

25. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310-1315.
26. Brohall G, Oden A and Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2005; 23: 609-616.
27. Willey KA, Kidd JF, Harris JP and Xu ZR. Albuminuria is an independent predictor of carotid intima-media thickness and atherosclerosis in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 1502-1503.
28. Fülesdi B, Bereczki D, Siró P, Mihálka L, Neuwirth Gy and Csiba L. A Cukorbetegék Nyílt Napján végzett carotis duplex szűrővizsgálataink eredményei. *Diabetologia Hungarica* 1998; 6: 25-30.
29. Fülesdi B, Bereczki D, Mihálka L, et al. Az arteria carotisok atheroscleroticus laesióinak vizsgálata diabetes mellitusban szenvedő cerebrovascularis betegekben. *Orv Hetil* 1999; 140: 697-700.
30. Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990; 82(5 Suppl) IV407-412.
31. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, et al. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 1840-1845.
32. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 191-199.
33. Alpers BJ and Berry RG. Circle of Willis in cerebral vascular disorders. The anatomical structure. *Arch Neurol* 1963; 8: 398-402.
34. Battcharji SK, Hutchinson EC and McCall AJ. The Circle of Willis--the incidence of developmental abnormalities in normal and infarcted brains. *Brain* 1967; 90: 747-758.
35. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M and Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci* 1994; 121: 103-109.
36. Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, et al. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med* 1994; 330: 1565-1570.
37. Hedera P, Bujdaková J and Traubner P. Effect of collateral flow patterns on outcome of carotid occlusion. *Eur Neurol* 1995; 35: 212-216.

38. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM and Barnett HJ. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Stroke 2000; 31: 128-132.
39. Orosz L, Fülesdi B, Hoksbergen A, et al. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions. Surg Neurol 2002; 57: 333-339.
40. Orosz L. Az intracraniális hemodinamika és a Willis-kör morfológiai jelentősége a carotis rekonstrukciós műtéteinél PhD Tézis, Debreceni Egyetem 2013.
41. Caplan LR. Brain embolism, revisited. Neurology 1993; 43: 1281-1287.
42. Orosz L, Hoksbergen AW, Molnár C, et al. Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis. J Neurol Sci 2009; 287: 94-99.
43. Cassot F, Vergeur V, Bossuet P, Hillen B, Zagzoule M and Marc-Vergnes JP. Effects of anterior communicating artery diameter on cerebral hemodynamics in internal carotid artery disease. A model study. Circulation 1995; 92: 3122-3131.
44. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 1998; 339: 1415-1425.
45. Kleiser B and Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. Stroke 1992; 23: 171-114.
46. Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA and van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. Stroke 1997; 28: 2084-2093.
47. Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. JAMA 1998; 280: 1055-1060.
48. Caplan LR and Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. Arch Neurol 1998; 55: 1475-1482
49. Katona É, Zrínyi M, Lengyel S, et al. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary - the Debrecen hypertension study. Blood Press 2011; 20: 134-139.
50. Brouwers PJ, Vriens EM, Musbach M, Wieneke GH and van Huffelen AC. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood flow velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy children and adolescents in relation to age and sex. Ultrasound Med Biol 1990; 16: 1-8.

51. Magyar MT, Valikovics A, Bereczki D, Ficzer A, Czuriga I and Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 186-191.
52. Rodriguez G, Arvigo F, Marengo S, et al. Regional cerebral blood flow in essential hypertension: data evaluation by a mapping system. *1987 Stroke*; 18: 13-20.
53. Zatik J, Aranyosi J, Molnár Cs, Páll D, Borsos A and Fülesdi B. The effect of hyperventilation on cerebral blood flow velocity in preeclamptic pregnancies. Is there an evidence for an altered cerebral vasoreactivity? *J Neuroimaging* 2001; 11: 179-183.
54. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci* 1998; 159: 115-119.
55. Maeda H, Matsumoto M, Handa N, et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. *J Hypertens* 1994; 12: 191-197.
56. Markus HS and Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23: 668-673.
57. Mayhan WG, Faraci FM and Heistad DD. Impairment of endothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am J Physiol* 1987; 253(6 Pt 2): H1435-1440.
58. Fujii K, Sadoshima S, Okada Y, et al. Cerebral blood flow and metabolism in normotensive and hypertensive patients with transient neurologic deficits. *Stroke* 1990; 21: 283-290.
59. Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke* 1993; 24: 1148-1153.
60. Pieniazek W, Dimitrow PP and Jasiński T. Comparison of the effect of perindopril and acebutolol on cerebral hemodynamics in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 63-67.
61. Totaro R, Marini C, Baldassarre M and Carolei A. Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 142-145.
62. O'Leary DH, Polak JF, Krommal RA, Manolio TA, Burke GL and Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 1999; 340: 14-22.

63. Niskanen L, Rauramaa R, Miettinen H, Haffner SM, Mercuri M and Uusitupa M. Carotid artery intima-media thickness in elderly patients with NIDDM and in non-diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 1986-1992.
64. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24: 1297-1304.
65. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW and Kim J-S. Arterial pulsatility index as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 2000; 31: 1111-1115.
66. Lippera S, Gregorio F, Ceravolo MG, Lagalla G and Provinciali L. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 156-162.
67. Bentsen N LB and Lassen NA. Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke* 1975; 6: 497-502.
68. Zvan B, Zalatel M, Pretnar Oblak J, Pogacnik T and Kiauta T. The middle cerebral artery flow velocities during head-up tilt testing in diabetic patients with autonomic nervous system dysfunction. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 270-275.
69. Dandona P, James IM, Newbury PA, Woollard ML and Beckett AG. Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *BMJ* 1978; 2: 325-326.
70. Rodriguez G NF, Celestino MA, Francione S, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. *Diabetes-Care* 1993; 16: 462-468.
71. De Chiara S MM, Vaccaro O, Riccardi G, et al. Cerebrovascular reactivity by transcranial Doppler-ultrasonography in Insulin-dependent diabetic patients. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 111-115.
72. Ceravolo MG, Lagalla G, Lippera S, Gregorio F and Provinciali F. Proliferative retinopathy predicts impairment in brain vasomotor reserve in type II diabetes. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 332-338.
73. Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke* 2003; 34: 2399-2403.
74. Settakis G, Lengyel A, Molnár Cs, Bereczki D, Csiba L and Fülesdi B. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging* 2002; 12: 252-258.

75. Zatik J, Aranyosi J, Settakis G, et al. Breath holding test in preeclampsia: lack of evidence for altered cerebral vascular reactivity. *Int J Obstet Anesth* 2002; 11: 160-163.
76. Moller K, Skinhoj P, Knudsen GM and Larsen FS. Effect of short-term hyperventilation on cerebral blood flow autoregulation in patients with acute bacterial meningitis. *Stroke* 2000; 31: 1116-1122.
77. Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke* 1992; 23: 1680.
78. Settakis G, Páll D, Molnár Cs, Bereczki D, Csiba L and Fülesdi B. Cerebrovascular reactivity in hypertensive adolescents: TCD with vasodilatory challenge. *J Neuroimaging* 2003; 13: 106-112.
79. Settakis G, Páll D, Molnár Cs, Katona É, Bereczki D and Fülesdi B. Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 306-311.
80. Lorenzi M and Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 653-659.
81. Kamata K, Myata N and Kasuya Y. Involvement of endothelial cells in relaxation and contraction responses of the aorta to isoproterenol in native and streptozocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 890-894.
82. Bamford JM and Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke* 1988; 19: 1074-1080.
83. Schneider R and Kiecowetter H. The significance of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of vascular dementia. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21 (Suppl 1): 11-16.
84. Asplund K, Hägg E, Helmers C, Lithner F, Strand T and Wester PO. The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand* 1980; 207: 417-424.
85. Weinberger J, Biscarra V and Weisberg MK. Factors contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of the great vessels. The role of diabetes. *Stroke* 1983; 14: 709-712.
86. Mull M, Schwarz M and Thron A. Cerebral hemispheric low-flow infarcts in arterial occlusive disease: Lesion patterns and angiomorphological conditions. *Stroke* 1997; 28: 118-123
87. Hennerici M, Daffertshofer M and Jakobs L. Failure to identify cerebral infarct mechanisms from topography of vascular territory lesions. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1067-1074.

88. Silvestrini M, Vernieri F, Troisi E, et al. Cerebrovascular reactivity in carotid artery occlusion: Possible implications for surgical management of selected groups of patients. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 187- 191
89. Lopez-Bresnahan MV, Kearse LA, Yanez P and Young TL. Anterior communicating artery collateral flow protection against ischemic change during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1993; 79: 379-382.
90. Doblar DD, Plyushcheva NV, Jordan W and McDowell H. Predicting the effect of carotid artery occlusion during carotid endarterectomy. Comparing transcranial Doppler measurements and cerebral angiography. *Stroke* 1998; 10: 2038-2042.
91. Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJM, Kapelle LJ and Viergever MA. Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* 1999; 30: 1432-1439.
92. Hoksbergen AWJ, Legamate DA, Ubbink DT, de Vos HJ and Jacobs MJHM. 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.
93. Hoksbergen AW, Legamate DA, Ubbink DT and Jacobs MJ. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke* 1999; 30: 1450-1455.
94. Droste DW, Jürgens R, Weber S, Tietje R and Ringelstein EB. Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathway. *Stroke* 2000; 31 920-923.
95. Gahn G, Hallmeyer-Elgner S, Kunz A, et al. Echo-enhanced transcranial color coded duplex sonography to study collateral blood flow in patients with symptomatic obstructions of the internal carotid artery and limited acoustic bone window. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 107-112.
96. Droste DW, Llull JB, Pezzoli C, Bogdahn U and Kaps M. Sonovue a new long-acting echocontrast agent improves transcranial colour-coded duplex ultrasonic imaging. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14: 27-32.

Tárgyszavak/ Key words

- Hypertonia/ Hypertension
- Diabetes mellitus
- Willis-köri kollaterálisok/ willisian collaterals
- Stroke rizikó/ Stroke risk
- Transcranialis Doppler/ Transcranial Doppler sonography
- Cerebrális vazoreaktivitás/ cerebral vasoreactivity

Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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



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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

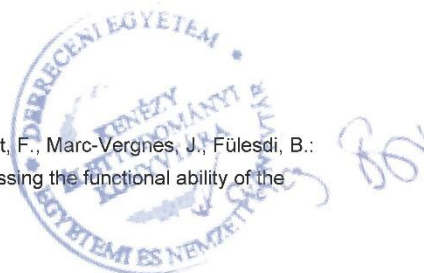
1. Fülesdi, B., **Siró, P.**, Molnár, C.: Neuromonitoring using transcranial Doppler under critical care conditions.
In: Manual of Neurosonology. Szerk.: Csiba L., Baracchini C, Cambridge University Press, Cambridge, Accepted by publisher. 1-8. 2015.
2. **Siró, P.**, Molnár, C., Katona, É., Antek, C.,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





További Közlemények

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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,359

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

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

Debrecen, 2015.05.12.

