

**A cerebrovaszkuláris reaktivitás és a kardiovaszkuláris
autonóm idegrendszeri funkciók vizsgálata jelentős carotis
interna szűkületben szenvedő betegek körében**

Ph.D. értekezés

Dr. Pál Hanga

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágothai János Idegtudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Debreczeni Róbert, Ph.D, med.habil.
(egyetemi adjunktus)

Hivatalos bírálók: Prof. Oláh László (egyetemi tanár),
Dr. Pánczél Gyula Ph.D. (osztályvezető főorvos)

A komplex vizsga vizsgabizottsági elnöke: Prof. Kovács Tibor
(egyetemi tanár)

A komplex vizsga vizsgabizottság tagjai: Dr. Hidasi Zoltán,
Ph.D. (egyetemi docens), Dr. Szilágyi Géza, Ph.D.
(osztályvezető főorvos)

Budapest
2026.

1. Bevezetés

Az agy a szervezet legnagyobb energiaigényű szerve, energia tartalékai minimálisak, így működésének fenntartásához folyamatos és pontosan szabályozott vérellátás szükséges. Az agyi vérátáramlás nyugalmi helyzetben a teljes kardiális perctérfogat mintegy 15%-át használja és a szervezet oxigén felhasználásának körülbelül 20%-át teszi ki. Az agy vérellátását a két arteria carotis interna (ACI) és a két arteria vertebralis biztosítja, amelyek meghatározó intrakraniális összeköttetéseit a Willis-kör alkotja. Az agyi perfúzió fenntartását több, egymással párhuzamosan és gyakran egyidejűleg működő szabályozó mechanizmus biztosítja. A cerebrovaszkuláris keringésszabályozás kutatása több mint másfél évszázados múltra tekint vissza. A modern képalkotó eljárások és különösen a Transzkraniális Doppler ultrahang (TCD) elterjedése lehetővé tette az agyi vérkeringés dinamikus, valós idejű vizsgálatát, ezzel új perspektívát nyitva a cerebrovaszkuláris reguláció tanulmányozásában. Az agyi véráramlás szabályozásának legfontosabb elemei az autonóm idegrendszeri szabályozás, a nyomás-áramlás autoreguláció, a kemoreguláció és a neurovaszkuláris kapcsoltság (neurovascular coupling), valamint az agyi endotél funkciója. Az ateroszklerózis krónikus, gyulladásos betegség, amely elsősorban a nagy és közepes artériákat károsítja. A carotis bifurcatio az aortaív után a második leggyakrabban és legsúlyosabban érintett érszakasz ateroszklerózisban. A 70%-os, vagy azt meghaladó méretékű ACI szűkület az átáramló vértérfogat szignifikáns csökkenésével jár, ezáltal hemodinamikai zavarhoz vezethet a féltekei vérellátásban. Emellett a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszert is kórosan befolyásolhatja, csökkentve a baroreceptorok érzékenységét. Mindkét következmény növelheti a cerebrovaszkuláris iszkémiás és vérzéses kockázatot. Az agyi perfúziós nyomás

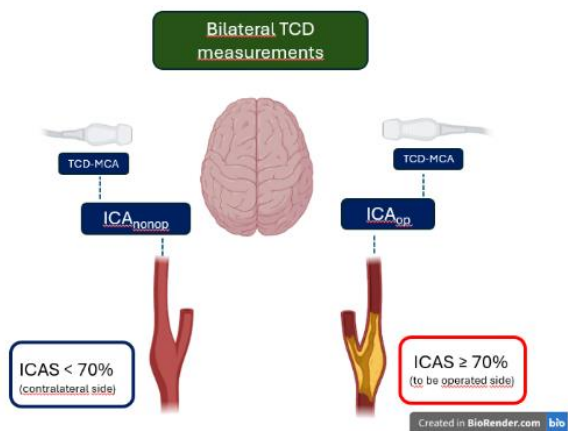
változását az agyi arteriolák, mint rezisztenciaerek, kompenzálják, átmérőváltoztatási képességük a cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) alapja, amelynek csökkent kapacitása bizonyítottan független agyi iszkémiás kockázati tényező. A CVR meghatározásának módszerei közül a TCD vizsgálati technika jelentősége annak egyszerű alkalmazhatósága, alacsony költsége és kimagasló időbeli érzékenysége ismeretében könnyen érthető. A módszer lehetővé teszi különböző funkcionális tesztek – például a Hiperventilációs (HV) teszt, Breath Holding (BH), Common Carotid artery Compression (CCC) teszt és a Valsalva Manőver (VM) során kialakuló véráramlás-sebesség változások elemzését. Az említett ingerekkel kiváltott reakciók értékes információt adnak az agyi rezisztenciaerek reaktivitásáról, valamint a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer állapotáról. A cerebrovaszkuláris és a kardiovaszkuláris autonóm funkciók együttes vizsgálata különösen fontos lehet jelentős szignifikáns ACI stenosisban szenvedő betegek esetében, mivel általuk az agyi iszkémiás rizikó pontosabban becsülhető.

2. Célkitűzések

A vizsgálatba atheroszklerotikus eredetű, szignifikáns ACI szűkületben szenvedő betegeket vontunk be, akiknél közvetlenül carotis endarterectomia (CEA) előtt végeztük el a funkcionális TCD vizsgálatokat. Tekintettel arra, hogy az agyi keringésszabályozás, az agyi vazoreaktivitás rendkívül összetett mechanizmusú, méréseinket is ennek a komplexitásnak megfelelően terveztük. Ennek céljából az elterjedt CO₂ reaktivitási tesztek mellett olyan funkcionális vizsgálatokat is alkalmaztunk, amelyek a perfúziós nyomás-áramlás viszonyát jellemzik.

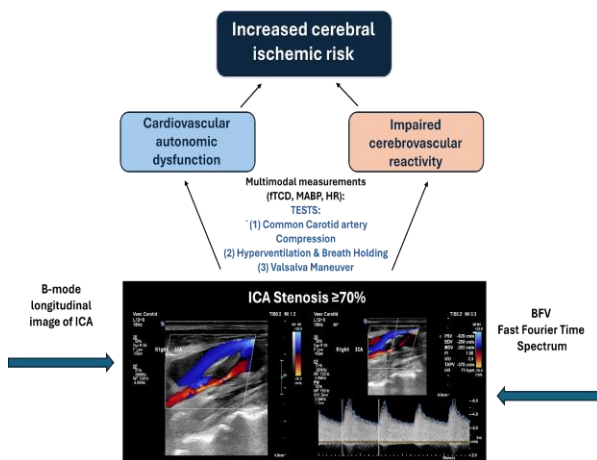
A kutatás célkitűzései két fő terület köré csoportosultak:

- 1) Elsőként a CVR-t mértük fel preoperatíván jelentős ACI stenosisban szenvedő betegek körében. Az a. cerebri mediában (ACM) mért átlagos vérátáramlás-sebesség értékeket (MBFV) kétoldali, folyamatos TCD monitorozással követtük a vazoaktív stimulusok során. A műtetre kerülő, szignifikáns ACI szűkület oldalát ACI_{op}, míg az ellenoldalt ACI_{nonop} jelöléssel láttuk el. A két oldal összehasonlításával az volt a célunk, hogy kimutassuk a stenosis által okozott hemodinamikai zavarból adódó és számszerűsíthető eltéréseket, és meghatározzuk az ACI szűkület hatását a CVR-ra.



1. ábra: Célkitűzések sematikus ábrázolása – bilaterális TCD mérések az ACM szintjében az ACIop és az ACInonop oldalán (Saját ábra BioRender alkalmazásával)

- 2) Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy súlyos, előrehaladott ateroszklerózisban szenvedő betegek jelentős részénél a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer (CANS) működészavara is kimutatható. Munkánk másik célja annak a kérdésnek a megválaszolása volt, hogy igazolható-e statisztikailag szignifikáns kapcsolat az ateroszklerotikus eredetű ACI szűkület következtében kialakuló CVR károsodás és az ezzel társuló CANS diszfunkció között.



2. ábra – Célkitűzések sematikus ábrázolása – A cerebrovaszkuláris reaktivitás és a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer működésének együttes vizsgálata, mivel mindkettő károsodása jelentős agyi iszkémiás kockázati tényezőt jelenthet. (Saját ábra BioRender alkalmazásával)

3. Módszerek

A vizsgálatot egycentrumos, keresztmetszeti vizsgálatként végeztük a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélye birtokában (SE RKEB 256/2018) a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően. A projektet a ClinicalTrials.gov adatbázisában is regisztráltuk (NCT03840265). A betegek bevonására 2019. január 15. és 2021. szeptember 30. között került sor. Az ACI stenosisának mértékét CT-angiográfia alapján a NASCET kritériumok szerint határoztuk meg. A vizsgálatba összesen 48 beteget vontunk be (36 férfi, 12 nő), átlagéletkoruk 68-70 év volt. A leggyakoribb társbetegségek a hipertónia, diabétesz mellitusz, hiperlipidémia, iszkémiás szívbetegség voltak, és a betegek jelentős hányada dohányzott is. A kétoldali ACM MBFV értékeit 2MHz-es ultrahang szondákkal a temporális csontablakon keresztül monitoroztuk, a műtetre kerülő oldalt ACI_{op} , míg az ellenoldalt ACI_{nonop} jelöléssel láttuk el. A CVR meghatározását TCD mérési adatokból végeztük el. A sebességadatokat folyamatos, non-invazív artériás vérnyomás-monitorozás (a. radiálison applanációs tonometriával) adataival együtt értékeltük, következtetve az áramlási ellenállás (cerebrális artériás rezisztencia) változására. Technikai szempontból lényeges volt, hogy EKG monitorozást is végeztünk. A CVR értékeléséhez négy vazoaktív ingert alkalmaztunk: HV-BH tesztek, CCC teszt és VM.

3.1. A Hiperventiációs és Breath Holding teszt (HV-BH)

A HV-BH teszt során a betegek 30 másodpercig tartó, intenzív hiperventilációt végeztek, mely hipokapniát, cerebrális vazokonstriktációt idézett elő. Ezt követően végezték a BH tesztet, amely során a kialakult hiperkapnia a lehetséges cerebrális vazodilatációt váltotta ki. Az adatok feldolgozása során az

átlagsebesség (MBFV) és a cerebrális artériás rezisztencia (CAR) változásait elemeztük. A CAR-t a vérnyomás és a vérátáramlás-sebesség hányadosaként határoztuk meg ($CAR=ABP/BFV$)

3.2. Common Carotid artery Compression (CCC) teszt

A CCC teszt során az a. carotis communis 10 másodperces kompresszióját végeztük el. A kompresszió megszüntetését követő átmeneti hiperémiás válasz mértéke alapján meghatároztuk a Transient Hyperaemic Response Ratio (THRR) értékét, a vérátáramlás-sebesség értékek kompresszió felengedését követően a normálértékre való visszatéréshez szükséges idejét (return to baseline – RTB) valamint a CAR változásait.

3.3. Valsalva Manőver (VM)

A VM élettani, négy fázisra elkülöníthető, könnyen reprodukálható stimulus, amely során jelentős vérnyomás (ABP)-, szívfrekvencia (HR) és BFV változások következnek be. A reakció részletes elemzése egyszerre alkalmas a CVR és a CANS funkció vizsgálatára. A VM-t betegek 15 másodpercig végezték 40 Hgmm-es intratorakális nyomást létrehozva. Számos paramétert definiáltunk a VM egyes szakaszai alapján a manőver komplex elemzésére, tekintetbe véve az artériás vérnyomás és az az ACM-ben mért BFV változás egymáshoz való viszonyát. Az autonóm funkció jellemzésére az alábbi ismert paramétereket határoztuk meg a reakciókból: Sympathetic Index (SI), Pressure Recovery Time (PRT) és Valsalva Heart Rate Ratio (VHRR).

3.4. Adatfeldolgozás

Az analóg jelek digitalizálása négy csatornán, 500Hz mintavételezési frekvencián történt. Az adatfeldolgozást LabChart szoftverrel, majd Python-program segítségével végeztük el. A statisztikai elemzéseket a TIBCO Statistica 13.5 és az R 4.4.1 programcsomagokkal végeztük.

3.5. Statisztikai Módszerek

Az ACI_{op} és ACI_{nonop} oldalak mért és származtatott értékeinek összehasonlítására Wilcoxon-próbát alkalmaztunk. Az összehasonlítás során alcsoportanalízist is végeztünk, az alcsoportokat az alábbi módon határoztuk meg:

Subgroup 1: contralateralis oldalon a stenosis értéke $\geq 70\%$

Subgroup 2: contralateralis oldalon a stenosis értéke $< 70\%$

A CVR és a CANS funkciók kapcsolatának vizsgálatára Spearman-féle korrelációs elemzést, valamint kanonikus korrelációs analízist alkalmaztunk. A statisztikai szignifikancia határát minden esetben $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

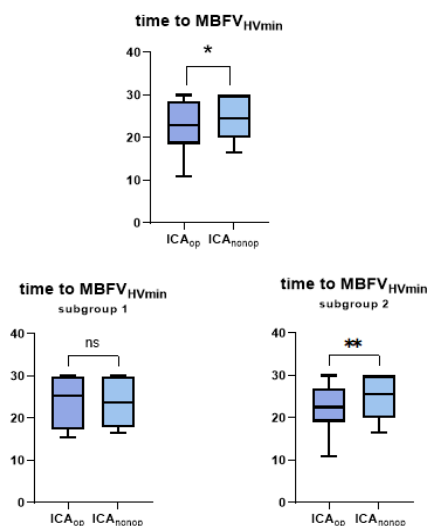
4. Eredmények

4.1 A cerebrovaszkuláris reaktivitás komplex vizsgálatának eredményei

A CVR elemzése során a műtéttel kezelni tervezett ACI_{op} oldalt hasonlítottuk össze az ellenoldali ACI_{nonop} ACM adataival.

4.1.1. HV-BH teszt

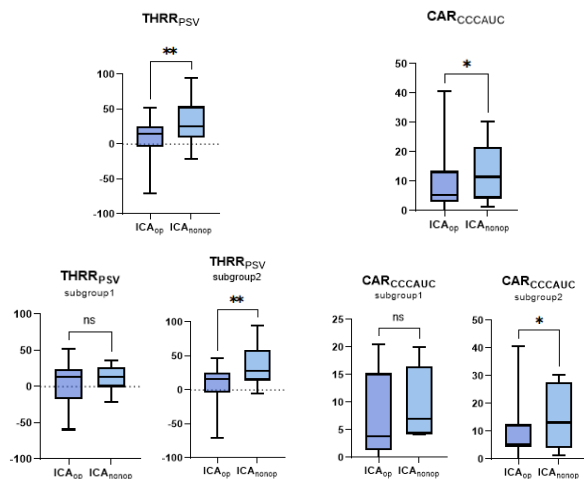
A HV-BH teszt során a két oldal között csak egy változóban mutatkozott szignifikáns különbség. A hiperventiláció alatt kialakuló minimális sebességérték ($MBFV_{HVmin}$) eléréshez szignifikánsan rövidebb idő volt szükséges ACI_{op} oldalán, míg a többi paraméter esetében nem találtunk szignifikáns oldalkülönbséget ($p = 0.012$, Wilcoxon Matched Pair Test). Az alcsoportanalízisben a subgroup 2-ben mutatkozott szignifikáns különbség.



3. Ábra – HV-BH teszt eredményei

4.1.2. CCC teszt

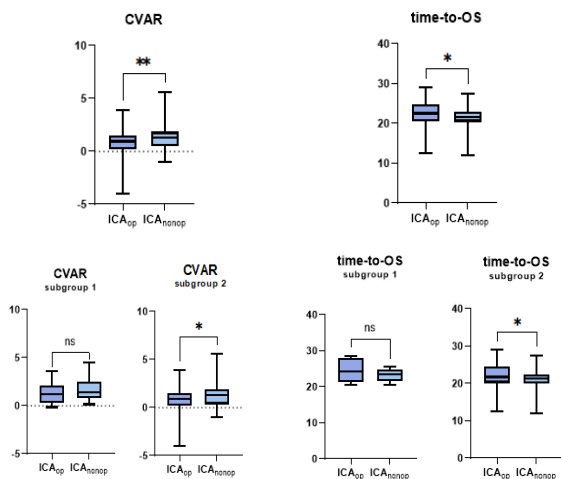
A CCC teszt lényegesebben érzékenyebbnek bizonyult. A műtéti oldalon szignifikánsan alacsonyabb volt a csúcs-szisztolés vérátáramlás-sebességből számított THRR ($THRR_{PSV}$), valamint kisebb mértékű az összegzett cerebrális artériás rezisztenciaváltozás (CAR_{CCCAUC}) ($p=0.0046$; és 0.021 – Wilcoxon Matched Pair Test). Az alcsoportanalízist tekintve szintén a subgroup 2-ben mutatkozott szignifikáns különbség.



4. Ábra – CCC teszt eredményei

4.1.3. VM

A Valsalva-manőver értékelése során a Cerebrovascular Valsalva Ratio (CVAR) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ($p=0.002$; Wilcoxon Matched Pair Test) az ICA_{op} oldalon, miközben az Overshoot (OS) fázis eléréséig eléréséhez szükséges idő (time-to-OS) lényegesen meghosszabbodott ($p=0.015$; Wilcoxon Matched Pair Test). Hasonlóan az előző eredményekhez, a subgroup 2 analízisben észeltünk szignifikáns különbséget.



5. Ábra – A VM eredményeinek ábrázolása

Összoglalva a nyomás-áramlás alapú funkcionális vizsgálatok (CCC és VM) érzékenyebben mutatták ki a jelentős ACI szűkület következtében kialakuló CVR károsodást a CO₂ reaktivitási próbákhoz képest. Az al csoportanalízis alapján ezek a változók akkor mutatkoztak érzékenynek, ha az ellenoldalon nem állt fenn szignifikáns ACI szűkület.

4.2. A cerebrovaszkuláris reaktivitás és a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer kapcsolatának vizsgálata

A CANS funkciók jellemzésére a VM-ből származtatott autonóm változókat használtuk. A Spearman-féle korrelációs elemzés több szignifikáns kapcsolatot igazolt a CVR és a CANS paraméterek között. A HV-BH teszt során a CAR változások dinamikai változói ($CAR_{\text{timetomaxICAop}}$; $CAR_{\text{timetominICAop}}$) összefüggést mutattak a VM autonóm mutatóival (Spearman's Correlation Coefficient; p value: 0.450; 0.041 and 0.474; 0.019). A $CVAR_{ICAop}$ és a PRT között szignifikáns negatív korrelációt bizonyítottunk (Spearman's Correlation Coefficient; p value: -0.529; 0.002), ami arra utal, hogy a CVR romlása együtt járhat az autonóm vérnyomásszabályozás károsodásával.

A kanonikus korrelációs elemzés a két változó csoport tekintetében szignifikáns kapcsolatot igazolt, amelynek alapján a CVR és CANS károsodása nem független egymástól.

5. Következtetések

Jelen munka két, egymással szorosan összefüggő vizsgálat eredményeit összegzi. Az első vizsgálat célja a CVR komplex jellemzése jelentős ACI stenosis eseteiben, míg a második vizsgálattal azt elemeztük, hogy a CVR károsodása milyen kapcsolatban áll a CANS működészavarával. Az eredmények alapján a klinikai gyakorlatban elterjedtebb CO₂ reaktivitást vizsgáló módszerek (HV-BH) tesztek kevésbé bizonyultak szenzitívnak az ACI szűkület által okozott hemodinamikai zavarra. A két oldal között mindössze egy változó esetében mutatkozott különbség, míg a nyomás-áramlás változásain alapuló funkcionális vizsgálatok eredményei számos változóban mutatkoztak érzékenynek a hemodinamikai zavarra.

A CCC teszt során az ACI_{op} oldalán szignifikánsan alacsonyabb THRR_{PSV} érzéket határoztunk meg, valamint kisebb mértékű CAR változás is kimutatható volt. Ez arra utal, hogy az érintett oldalon a rezisztenciaerek vazodilatációs tartaléka csökkent. A VM során a CVAR és time-to-OS különbözött a két oldal között.

A vizsgálati eredmények alapján lényeges megállapításunk, hogy a CVR megítélésére CO₂ alapú, illetve nyomás-áramlás változáson alapuló funkcionális tesztek és komplex TCD protokollok alkalmazása egyaránt indokolt. Eredményeink alapján a CCC és VM olyan többletinformációval szolgálhat, amely a műtéti kockázat pontosabb megítélését teheti lehetővé.

A második analízisünk eredményei arra mutattak rá, hogy a CVR károsodása és a CANS működészavara között sok esetben szignifikáns kapcsolat áll fenn. A HV-BH tesztekől és a VM-ből származtatott CVR indexek korreláltak a CANS funkciót jellemző mutatókkal. A kanonikus korreláció erős kapcsolatot igazolt a két változócsoporthoz között, mely arra utal, hogy az

előrehaladott ateroszklerózis nemcsak a CVR-t, de az CANS integritását is károsíthatja.

Megfigyelésünk klinikai jelentőségét abban látjuk, hogy a csökkent baroreceptor-érzékenység és a következményes vérnyomás szabályozási zavar az artériás vérnyomás, mint az agyi perfúziót fenntartó nyomás, jelentős oszcillációját eredményezheti, amely károsodott CVR esetén fokozza a kritikus cerebrális hipo-vagy hiperperfúzió veszélyét. A zavar különösen nagy jelentőségű a carotis rekonstrukciós műtétek során, amikor a perfúziós nyomás műtéttechnikai okokból is hirtelen és jelentősen változhat. A CVR és CANS együttes károsodását fokozott cerebrovaszkuláris kockázatnak tartjuk mind az iszkémiás, mind a reperfúziós vérzéses kockázat tekintetében.

Összefoglalva eredményeink alapján azt állapítottuk meg, hogy a nyomás-áramlás alapú funkcionális tesztek érzékenyebbek a kialakult hemodinamikai zavarra, mint a hagyományos CO₂ reaktivitási vizsgálatok. Emellett igazoltuk, hogy a CVR csökkenése és a CANS működészavara egymással összefüggő jelenségek, amelyek együttesen fokozhatják a cerebrális iszkémia és reperfúziós vérzés kockázatát. Eredményeink alapján javasoljuk a komplex TCD-alapú vizsgálati protokollok alkalmazását a szignifikáns ACI stenosisban szenvedő betegek preoperatív kockázatbecslésében.

6. A jelölt doktori értekezéshez kapcsolódó publikációi:

Pál H, Magyar-Stang R, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótónyi P, Horváth T, Dobi B, Bereczki D, Koller A, Debreczeni R. Complex Characterization of Cerebral Vasoreactivity in Internal Carotid Artery Stenotic Patients with Transcranial Doppler Sonography. *Life* (Basel). 2025 Oct 30;15(11):1692. doi: 10.3390/life15111692. PMID: 41302117; PMCID: PMC12653681.

Pál H, Magyar-Stang R, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótónyi P, Horváth T, Dobi B, Bereczki D, Koller A, Debreczeni R. Concomitant Dysregulation of Cerebral Vasoreactivity and Arterial Blood Pressure Is Closely Related in Patients with Carotid Stenosis. *Life* (Basel). 2026 Mar 13;16(3):472. doi: 10.3390/life16030472. PMID: 41900990; PMCID: PMC13027986.

A tézistől független publikációk:

Lengyel B, Magyar-Stang R, Pál H, Debreczeni R, Sándor ÁD, Székely A, Gyürki D, Csippa B, István L, Kovács I, Sótónyi P Jr, Mihály Z. Non-Invasive Tools in Perioperative Stroke Risk Assessment for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis with a Focus on the Circle of Willis. *J Clin Med*. 2024 Apr 24;13(9):2487. doi: 10.3390/jcm13092487. PMID: 38731014; PMCID: PMC11084304.

Magyar-Stang R, István L, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótónyi P, Tamás H, Koller A, Bereczki D, Kovács I, Debreczeni R. Impaired cerebrovascular reactivity correlates with reduced retinal vessel density in patients with carotid artery stenosis: Cross-sectional, single center study. *PLoS One*. 2023

Sep 14;18(9):e0291521. doi: 10.1371/journal.pone.0291521. PMID: 37708176; PMCID: PMC10501613.

Magyar-Stang R, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Csipo T, Ungvari Z, Sótónyi P, Varga A, Horváth T, Bereczki D, Koller A, Debreczeni R. Assessment of cerebral autoregulatory function and inter-hemispheric blood flow in older adults with internal carotid artery stenosis using transcranial Doppler sonography-based measurement of transient hyperemic response after carotid artery compression. *Geroscience*. 2023 Dec;45(6):3333-3357. doi: 10.1007/s11357-023-00896-1. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37599343; PMCID: PMC10643517.

ΣIF:

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények
összesített impaktfaktor
értéke: 7,8

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti
közlemények összesített
impaktfaktor értéke: 11,1

Összesített impaktfaktor értéke: 18,9