

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

3066.

MAGYAR-STANG RITA

**Klinikai neurológiai kutatások
című program**

Programvezető: Dr. Kovács Tibor, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Debreczeni Róbert, egyetemi adjunktus

Ateroszklerotikus arteria carotis interna szűkületben szenvedő betegek vizsgálata funkcionális transzkraniális Doppler ultrahang módszerekkel

Doktori értekezés

Dr. Magyar-Stang Rita

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágothai János Idegtudományi tagozat



Témavezető: Dr. Debreczeni Róbert, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Pánczél Gyula, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Gyánó Marcell, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Szeberin Zoltán, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Csányi Attila, Ph.D., főorvos

Budapest
2024

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
1 Bevezetés	8
1.1 Arteria carotis interna ateroszklerózis klinikai jelentősége	8
1.2 Carotis ateroszklerózis patofiziológiája	9
1.3 Cerebrális hemodinamika és anasztomózis keringés	10
1.4 A retinális vérkeringés anatómiája és szabályozása	13
1.5 Transzkraniális Doppler ultrahang	15
1.6 Carotis communis kompressziós teszt	17
1.7 Optikai koherencia tomográfia (OCT) és angiográfia (OCTA)	19
2 Célkitűzések	23
2.1 A CCC teszt komplex elemzése	23
2.2 A cerebrális és retinális vérkeringés összefüggéseinek elemzése	23
3 Módszerek	24
3.1 TCD vizsgálati protokoll	25
3.1.1 Adatfeldolgozás	26
3.1.2 TCD vizsgálati változók	27
3.2 A Willis-kör morfológiájának vizsgálata	30
3.3 OCTA vizsgálati protokoll	31
3.3.1 OCTA vizsgálati változók	31
3.4 Statisztikai analízis	31
4 Eredmények	33
4.1 A CCC teszt komplex értékelése	33
4.1.1 Szimptomás és aszimptomás ACI szűkületes betegek összehasonlítása	33
4.1.2 A CCC teszt komplex értékelése	34
4.1.3 A tranziens hiperémiás válasz elemzése	39
4.1.4 A Willis-kör anatómiai szerkezetének elemzése	50
4.2 Cerebrális és retinális vérkeringés összefüggéseinek elemzése	56
4.2.1 Cerebrális artériás rezisztencia változások	57
4.2.2 TCD és OCTA paraméterek korrelációja	60
5 Megbeszélés	65
5.1 A CCC teszt komplex elemzése	65
5.1.1 A CCC teszt klinikai alkalmazási lehetőségei	65
5.1.2 A CCC teszt során kialakuló hemodinamikai változások értelmezése ..	66

5.1.3	A CCC teszt és a kardiovaszkuláris autonóm szabályozás kapcsolata...	67
5.1.4	A tranziens hiperémiás válasz időtartamának potenciális klinikai jelentősége	68
5.1.5	A tranziens hiperémiás válasz és az anasztomózis keringés aktivációja	69
5.2	Cerebrális és retinális vérkeringés összefüggéseinek elemzése	70
5.2.1	A csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás hemodinamikai alapja	71
5.2.2	A regionális különbségek jelentősége a retinális keringésben	71
5.2.3	Az OCTA alkalmazási lehetősége ACI stenosisban és más betegségekben.....	73
5.2.4	A vizsgálat erősségei	74
5.3	Limitációk.....	75
6	Következtetés.....	77
7	Összefoglalás	78
8	Summary.....	79
9	Saját publikációk jegyzéke	96
10	Köszönetnyilvánítás	98

Rövidítések jegyzéke

ABP	arterial blood pressure - artériás vérnyomás
ACA	arteria cerebri anterior
ACE	arteria carotis externa
ACI	arteria carotis interna
ACC	arteria carotis communis
ACM	arteria cerebri media
ACP	arteria cerebri posterior
ASL	arterial spin labelling – artériás spin jelölés
AV	arteria vertebralis
BFV	blood flow velocity - vérátáramlási sebesség
BHI	breath holding index – lélegzetvisszatartási index
BL	baseline – nyugalmi érték
BMI	body mass index – testtömeg index
BMT	best medical treatment – konzervatív kezelés
BOLD	blood oxygen level dependent
CEA	carotis endarterektómia
CCC	common carotid artery compression test - arteria carotis communis kompressziós teszt
CTA	computer tomography angiography - komputertomográfiás angiográfia
CVR	cerebrovaszkuláris reaktivitás
CAR	cerebral arterial resistancy - cerebrális artériás rezisztencia
CAR-THRR	cerebral arterial resistancy transient hyperaemic response ratio - cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány
DTHR	delayed transient hyperemic response – késői tranziens hiperémiás válasz
DTHRR	delayed transient hyperemic response ratio – késői tranziens hiperémiás válaszarány
ECST	European Carotid Surgery Trial
EDHF	endothélsajt - eredetű (derived) hiperpolarizáló faktor
EDRF	endothélsajt - eredetű (derived) relaxáló faktor
EDF	european data format
EDV	end diastolic velocity

EKG	elektrokardiográfia
FAZ	fovea avaszkuláris zónája
ICP	intracranial pressure - intrakraniális nyomás
IOP	intraocular pressure – szem belső nyomása
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
M	makula
MABP	mean arterial blood pressure - artériás közép vérnyomás
MBFV	mean blood flow velocity – átlagolt vérátáramlási sebesség
MBP	mean blood pressure - vérnyomás átlag
MTT	mean transit time – átlagos áthaladási idő
MRI	magnetic resonance imaging - mágneses rezonancia képalkotás
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NO	nitrogén-monoxid
nNOS	neuronális nitrogén monoxid szintetáz
OCT	optikai koherencia tomográfia
OCTA	optikai koherencia tomográfia angiográfia
P	papilla régió
PP	peripapilláris régió
PET	pozitron emissziós tomográfia
PM	pacemaker
PKC	protein - kináz C
PSV	peak systolic velocity - csúcshisztolés sebesség
ROK	Rho-kináz
RPCN	radial peripapillary capillary network
RTB	return to baseline - manuális kompresszió feleengedését követően a BFV kiindulási értékre való visszatérésig eltelt idő
SAH	subarahnoidal hemorrhage - szubarahnoidális vérzés
SE-RKEB	Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
SPECT	single photon emission computed tomography
SPF	superficialis

SSADA	split-spectrum amplitude decorrelation angiography - osztott spektrumú amplitúdó dekorrelációs angiográfia
TCD	transzkraniális Doppler ultrahang
TIA	transziens iszkémiás attack
THR	transient hyperemic response - transziens hiperémiás válasz
THRR	transient hyperemic response ratio - transziens hiperémiás válaszarány
UH	ultrahang
VD	vessel density – érdenzitás
VDM_{spf}	érdenzitás a makula felületes részében
VDM_{deep}	érdenzitás a makula mély részében
VD-PP_{all}	az összes értípus érdenzitása a peripapilláris régióban
VD-PP_{small}	kiserek érdenzitása a peripapilláris régióban
VDP-WI_{all}	összes értípus érdenzitása a papilla teljes területén
VDP-WI_{small}	kiserek érdenzitása a papilla teljes területén
VIP	vazoaktív intesztinális peptid
WHO	World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet
WI	whole image - teljes kép

1 Bevezetés

1.1 Arteria carotis interna ateroszklerózis klinikai jelentősége

Az arteria carotis interna (ACI) ateroszklerotikus szűkületének prevalenciája átlagosan 5-7.5 % az idős korosztályban (1-3). Az agyi iszkémiás infarktus a fejlett országokban vezető morbiditású és mortalitású kórkép, amelynek egyik meghatározó kockázati tényezője az ACI ateroszklerotikus szűkülete (4-6). A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint 2019-ben Magyarországon az agyi iszkémia a harmadik, az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization – WHO) adatai alapján globálisan a második leggyakoribb halálok volt (7). A szélütést elszenvedett betegek fele elveszti önellátási képességét, gondozásuk jelentős anyagi és fizikai megterhelést jelent mind a családoknak, mind a társadalomnak.

Szignifikáns ACI stenosisnak a 70%-ot meghaladó lumenszűkületet nevezünk, amelynek klinikai következményei súlyosságában jelentősek a különbségek. Aszimptómás ACI szűkületben az ateroszklerotikus plakk felszínét ép endotél borítja, így trombogénitása nem jelentős. Szimptómás ACI szűkületben az instabillá váló plakk felszíne exulcerált, trombogénitása fokozódik, a tromboembolizáció kockázata magas (territoriális infarktusok), emellett a hemodinamikai zavar agyi hipoperfúzióhoz vezethet, amely elsősorban az artériás határzónákban növeli meg a definitív szöveti iszkémia kockázatát (ún. határzóna infarktusok). A szimptómás eseteket az ACI szűkületek egyharmadára becsülik (8). Tünetképző ACI stenosis követő ismételt agyi iszkémia 48 órán belüli előfordulásának kockázata 5-7%, a két héten belüli kockázat már 5-szörösére növekszik, kb. 11-25%-ra tehető. Klinikai vizsgálatok alapján az aszimptómás ACI stenosis esetén az éves stroke rizikó 0.7-1.1% (9).

Az agyi infarktus veszélyét a szignifikáns, szimptómás ACI stenosis eseteiben bizonyítottan csökkentik a revaszkularizációs műtéti eljárások, amelyek között a carotis endarterektómia (CEA) öt évtizede alkalmazott és bevált módszer. A carotis endovaszkuláris vagy műtéti revaszkularizációja egyaránt jelentősen mérsékli az agyi hipoperfúzió, valamint az arterio-arteriális embolizáció kialakulásának veszélyét. Lényeges azonban mérlegelni a beavatkozás indikációját, mivel a rekonstrukciós eljárás perioperatív agyi infarktus kockázata az erre specializálódott érsebészeti centrumokban is kb. 1-2%. (9) (10) A szimptómás ACI stenosis invazív ellátásának hatékonyságáról több évtizede magas evidencia szintű klinikai kutatások adatai állnak rendelkezésre. A

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), a European Carotid Surgery Trial (ECST) kollaboratív klinikai vizsgálatok és az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve (2020. EüK. 14. szám EMMI szakmai irányelv 1) az extrakraniális ACI szűkület invazív ellátására megfogalmazott elve szerint szimptomás betegek 70–99%-os szűkülete esetében CEA javasolt a gyógyszeres kezelés (BMT= best medical treatment: trombocitaaggregáció-gátló, statin, ateroszklerózis rizikófaktorainak kontrollja) mellett (A,1 szintű evidencia).

Az aszimptomás betegek esetén a carotis revaszkularizációról a kísérőbetegségek, a várható élettartam és az ismert vaszkuláris kockázati tényezők alapos mérlegelése alapján, a lehetséges „klinikai nyereség” és kockázat, valamint a beteg preferenciáinak részletes elemzését követően multidiszciplináris team hozhat döntést (A,1 szintű evidencia). Az iszkémia kockázatát bizonyítottan növeli a korábbi agyi embolizáció ténye, tünetmentes agyi infarktus, a szűkület rapid progressziója, korábbi ellenoldali carotis eredetű iszkémiás neurológiai tünet és a szűkületet előidéző plakk instabilitása. Szintén növeli az agyi infarktus kockázatát, ha a transcranialis Dopplerrel meghatározott cerebrovaszkuláris reaktivitás beszűkült és/vagy mikroembóliás szignálok detektálhatók. Habár a kockázatot növelő tényezők ismertek, az aszimptomás ACI szűkületben szenvedő, feltehetően megnövekedett cerebrális infarktus kockázatú betegek azonosításának nincs a mindennapi klinikai gyakorlatban egységesen alkalmazott módszere.

1.2 Carotis ateroszklerózis patofiziológiája

Az ateroszklerózis az artériák falának megvastagodásával járó progresszív betegség, amelynek során lipid depozitumok alakulnak ki az érfalban, amely fibrotikus folyamatot indukál és a lumen fokozódó szűkületét eredményezi (11, 12). A fő kockázati tényezőket az ateroszklerózis kialakulása szempontjából két csoportba soroljuk: a nem befolyásolható és befolyásolható tényezőkre. Nem befolyásolható a genetikai meghatározottság, az életkor, és a nem. Befolyásolható rizikófaktorok minősül a hiperlipidémia, hipertónia, dohányzás, diabétesz, obesitás (13, 14).

Az ateroszklerózis elsősorban az elasztikus valamint a közepes és a nagy muszkuláris artériákat érinti, a carotis rendszerben kialakulásának predilekciós pontja biomechanikai adottsága miatt a carotis bifurkáció, az ACI és a carotis externa proximális szakaszai. Kialakulását a „válasz a károsodásra” (response to injury)

elmélettel magyarázzák, amely szerint proinflammatorikus állapotban – amelyet az endotél működési vagy strukturális hibája indukál - zavart szenved a transzendoteliális transzport, koleszterin-kalcium-lipid depozitumok halmozódnak fel, amelyek az érfal integritását károsítják (15). A plakkok szakaszosan alakulnak ki: 1) korai léziókban koleszterin akkumulálódik szubendoteliálisan és a makrofágokban 2) majd fibrózus sapka képződik 3) a késői szakaszban pedig ateromatózus fekélyek, 4) végül az ereket szűkítő vagy elzáró plakkok alakulnak ki (16). Megkülönböztetünk stabil, valamint instabil/vulnerábilis plakkokat. Stabil a plakk, ha a centrális lipid magja relatíve kicsi a fibrózus sapkához képest, ami idővel hegesedik és vastag, fibrózus intima alakul ki. Az ACI ateroszklerózisban az intraplakk bevérzést, a lipidgazdag nekrotikus centrumot, az intraplakk gyulladást, a plakk jelentős vastagságát, felszíni egyenetlenségét és volumenét tekintik a trombogénitásuk képalkotó vizsgálatokkal azonosítható markereinek (17). Az akut elzáródás esélye stabil plakkok esetén minimális, ezek trombogénitása csekély (13). A plakkok belsejében növekedésük közben fokozódnak az apoptotikus folyamatok, instabil plakkok jönnek létre. Akut okklúzióhoz és hirtelen fellépő klinikai tünetekhez vezethet a plakk-ruptúra és az ebből eredő embóliás szövődmény. Kialakulhat a trombogén felszínen plakk-trombózis, a mélyben plakkbevérzés is, amelyek a lumen hirtelen elzáródását eredményezhetik (12, 13, 15).

A carotis rendszer ateroszklerózisának molekuláris mechanizmusát széleskörűen vizsgálják, az adatok alapján komplex érfali változások mennek végbe. A szimptomás és aszimptomás plakkok microarray vizsgálatainak összehasonlításával molekulárisan (immun- és gyulladásos jelátviteli utak, génexpresszió) és hisztopatológiailag is jelentős különbségek figyelhetők meg (15, 18, 19). A rupturált plakkokban szignifikánsan magasabb ABCA CD 44, KLF2, PLIN2, ferritin, ACTB, CAIX és ENO1 fehérje szinteket lehet mérni a nem rupturált plakkokkal szemben (20). Az instabil plakkra jellemző jellegzetes plakkon belüli lokalizációját írták le több immunhisztokémiai markernek (CD3, CD68, CD31, CD34, MMP9) (16, 21, 22).

1.3 Cerebrális hemodinamika és anasztomózis keringés

Az agy szöveti energiatartalékai minimálisak, így jelentős energia-, metabolit- és oxigénigényét csak a folyamatos, nagy volumenű cerebrális vérátáramlás képes biztosítani, amely élettani körülmények között bőséges tartalékkal rendelkezik. Iszkémiában viszont három percnél tartósabb metabolithiány és a szöveti acidózist

eredményező anyagcsere végtermékek felhalmozódása irreverzibilis neuronkárosodást okoz. A cerebrális vérellátás szabályozásának globális és regionális mechanizmusait ismerjük. Az agy globális vérkeringését a myogén autoreguláció, a neurogén szabályozás, valamint az artériás szén-dioxid parciális nyomása (PaCO_2) határozza meg, a regionális vérátáramlást az idegsejtek lokális aktivitása és anyagcsere-termékek koncentrációja befolyásolja. Az agy regionális vérátáramlása az idegelemek aktivitásától függően heterogén és a neurovaszkuláris kapcsoltság következtében rendkívül gyorsan változik. Az autoreguláció, a neurogén és kémiai szabályozás biztosítja, hogy az agy vérátáramlása és így az agyszövet számára szükséges szubsztrátmennyiség állandó maradjon. A cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) e mechanizmusok eredményeként megvalósuló arteriola dilatációt vagy kontrakciót jelenti, amelynek következtében jelentős áramlás-változások alakulnak ki a proximális érszakaszokon is.

Ha a vaszkulaturát károsító hatások következtében a kiserek falában inflammatorikus állapot alakul ki, amely a transzendenteliális transzport zavarát, lipoprotein-depozitumok létrejöttét és az endoteliális integritás károsodását eredményezi, csökken a cerebrális kapilláris denzitás, aminek következtében mikroinfarktusok és mikrovérzések alakulhatnak ki, az érfali simaizomzat reaktivitása romlik, a mérhető CVR beszűkül (11, 13).

ACI szűkület következtében csökken a globális cerebrális perfúzió, krónikus és kritikus hipoperfúzióban az agyi rezisztencia erek tartósan, maximálisan dilatáltak, amely tartós fennállás esetén a CVR teljes kimerüléséhez vezet. A cerebrális kiserek funkcionális károsodásának patofiziológiai alapja, hogy az ACI stenosis fokozó vaszkuláris kockázati tényezők egyúttal az agyi rezisztenciaerek szerkezeti károsodását is kiváltják (23-28). A reaktivitás és az ACI stenosis kapcsolatának jelentőségét bizonyítja, hogy a CVR csökkenését találták az egyik legerősebb prediktornak az agyi iszkémia kockázata szempontjából (7, 29, 30). Ugyancsak az ACI stenosis és CVR közötti összefüggés jelentőségére hívja fel a figyelmet, hogy súlyos ACI szűkület és károsodott CVR mellett a kognitív hanyatlás üteme jelentősebb, mint azoknál, akiknél a súlyos ACI stenosis még normál CVR-sal társul (31-34).

Az agyalapi ereket egymással communicans artériák kötik össze, létrehozva ezzel a Willis-kört, az agy primer anasztomózis rendszerét, amely prompt alternatív keringési útvonalat biztosít az extrakraniális artériák okklúziója vagy jelentős stenosisa esetén. A

Willis-kör mellett az ún. szekunder intra- és extrakraniális anasztomózisok jelentősége felértékelődik ACI okklúzióban vagy súlyos szűkületben.⁹ Szekunder útvonalak közül a legfontosabb rendszerek az a. ophtalmica (ACI első ága) és az a. meningea media (ACE ága), az ACI pars cavernosa szegmensének és az a. maxilláris ágai (ACE eredés), valamint az a. occipitalis ágai (ACE eredés) és a C1 és C2 csigolyák körül futó arteria vertebralis ágak között kialakuló összeköttetések (35).

Az említett kapcsolatok kompenzációs képessége a primer útvonalak méretétől és átjárhatóságától függ. Az ACI stenosisból származó hipoperfúzió indukálja a másodlagos anasztomózis kapcsolatok kialakulását, az ACI stenosis mértékének fokozódása gazdagabb másodlagos anasztomózis rendszerek kialakulását idézi elő. Lényeges különbség, hogy a másodlagos anasztomózisok kialakulásához időre van szükség, és akkor vesznek részt a vérkeringési kompenzációban, amikor az elsődleges anasztomózisok kapacitása már nem elégséges (35-37), aminek alapján a másodlagos anasztomózis kapcsolatok kialakulását joggal tekinthetjük az agyi hemodinamikai instabilitás jelének.

A Willis-kör sok esetben anatómiailag variációs és/vagy inkomplett, amely nyilvánvalóan meghatározza az agyi féltekék közötti anasztomózis keringés mértékét. A lakosság több mint felében (68,22% ± 14,32) valamilyen Willis-köri eltérés azonosítható (38, 39). Az anatómiai szerkezetet vizsgáló tanulmányok között megfigyelt jelentős szórás oka elsősorban azok eltérő módszertanának, nomenklatúrájának, a vizsgálati csoportok eltérő etnikai és népességi összetételének tulajdonítható (40-43). A leggyakoribb eltérés a Willis-kör hátsó részét érinti (hiányzó a. communicans posterior), emellett aplasztikus vagy hipopláziás lehet az a. communicans anterior, a. cerebri anterior A1 és a. cerebri posterior P1 szegmensek. Cerebrovascularis betegek körében az anatómiai variációk, kapcsolathányok még magasabb arányban fordulnak elő, az arány 60-80%-ra tehető (38, 44). Az ACI stenosis mellett a funkcionálisan csökkent anasztomózis rendszerű, variációs, azaz nem teljes Willis-kör jelentőségét az adja, hogy bizonyítottan növeli az agyi spontán és az ACI endarterektómia perioperatív szakaszában kialakuló iszkémia veszélyét (45, 46).

Az ACI stenosis klinikai megnyilvánulásai valószínűleg számos egyéb változótól is függnnek, az eddig felsoroltakon túl ide tartozik a stenosis fennállásának ideje, a lumenszűkület mértéke és a teljes cerebrális anasztomózis keringés állapota.

1.4 A retinális vérkeringés anatómiája és szabályozása

A retina vérellátását két artériás rendszer biztosítja: a retina külső rétegének kétharmadát a ciliáris (choroideális/uvealis) rendszert alkotó a. ciliaris posterior brevis et longi, a belső rétegeit az a. centralis retinae érrendszere látja el. Mindkét rendszer az ACI első ágából, az a. ophthalmicából ered, azonban keringésregulációs szempontból a két érrellátási terület jelentősen különbözik. Az a. centrális retinae a látóidegfőtől indulva intrabulbárisan 4 ágra és további terminális arteriolákra oszlik és szolgáltatja a retina belső rétegeinek vérellátását (47). A retinális kapillárisok három rétegű kapillárisrendszert alkotnak, a felszínes és mély kapilláris réteget, illetve a látóidegfő körül a radiális peripapilláris kapilláris hálózatot (radial peripapillary capillary network - RPCN) (47-49). Az RPCN a belső ideghártya felszíni rétegeiben található és a nagy supra- és infratemporális erek mentén fut 4-5 mm-re a látóidegfőtől. A felszíni kapilláris réteg (superficial vascular complex – SVC) a ganglionáris sejtrétegben helyezkedik el. A mély kapilláris réteg (deep vascular complex – DVC) a belső plexiform rétegtől a külső plexiform rétegegig tart a belső magvas rétegen keresztül (50).

A choroideális rendszer a sclera és a retina pigment rétege között található érálózat. A choroideális rendszert a Zinn-Haller gyűrű (n. opticust körülvevő artériás anasztomózis) és az arteria ciliaris posterior brevis et longi erei táplálják. (47-49, 51). A choriokapilláris hálózat a pigment epitélhez közel elhelyezkedő legbelső réteg, amely gazdagon anasztomozáló, fenesztrált kapilláris rendszert hoz létre. A choroideális érálózat biztosítja a retina külső rétege fotoreceptorainak vérellátását.

A makulát ellátó erek a supra- és infratemporális retinális ágakból erednek. A makula centrális érmentes területét a fovea avaszkuláris zónájának (FAZ) nevezzük. A FAZ határán a retinális kapillárisok már csak kétrétegűek, majd egyrétegű gyűrűben egyesülnek, a fovea centralis területén retinális kapilláris nem található, ezen régiót egyedül a mélyből a choroideális rendszer táplálja.

A cerebrális, retinális és choroideális keringés között számos hasonlóság figyelhető meg. A vér-agy gát (blood brain barrier) és a vér-retina gát (blood retinal barrier) szerkezeti alapját egyaránt a szoros kapcsolatokkal (tight junctions) összekötött, nem fenesztrált endotél képezi, ez alól kivételt csak a choriokapillárisok legbelső rétege képez (47, 49). A cerebrális mikrokeringéshez hasonlóan komplex retinális véráramlás szabályozásra van szükség a retinaszövet egyes régióinak és rétegeinek

anyagcserekinálat-, és kereslet időbeli és térbeli változásaihoz való gyors adaptációhoz (52). A retinális keringés regulációja, hasonlóan a cerebrálishoz, lokális szöveti faktorokon, metabolikus és neurogén elemek által valósul meg (52-56). Ezen kívül a nyomás (perfúziós, szisztémás, intraokuláris) és a fényerő megváltozása is a retinális keringés adaptációját idézi elő. A retinális autoreguláció mechanizmusát, amely lehetővé teszi a nyomásváltozással összefüggő változásokhoz és kórállapotokhoz (pl. glaukóma) való adaptációt, számos állatkísérletes modellel és humán kísérletekkel igazolták (57-61). A choroideális keringés esetében is kimutatták a nyomás autoreguláció jelenlétét, amely azonban szűkebb nyomástartományban működik, azaz hatékonysága elmarad a cerebrális és retinális keringéstől (50).

A cerebrális vérkeringésreguláció metabolikus tényezői egyeznek a retinális szabályozásával. Az artériás vér parciális oxigén és szén-dioxid nyomása, NO, endotelin, adenzin, arachidonsav származékok a cerebrálissal azonos élettani mechanizmussal fejtik ki vazodilatátor és vazokonstriktor hatásukat. A non-vaszkuláris retinális sejtek felszínén neuronális nitrogén monoxid szintetáz (nNOS), az endotélsejtek valamint periciták felszínén eNOS található (62). A retinális keringési rendszerre a vérgázok (oxigén, szén-dioxid) parciális nyomása hatással van, míg a pCO₂ növekedése a cerebrális keringéshez hasonlóan a choroideális rendszerben is fokozza a vérátáramlást, addig a pO₂ változásaira inszenzitív (50).

A neurovaszkuláris kapcsoltság (neurovascular coupling) mechanizmusa a retinális vérkeringés regulációban is bizonyított, általa a neuronális aktivitástól függő gyors, regionális véráramlás redisztribúció valósul meg. Az autonóm idegrendszer az extraokuláris szövetek és egyes cerebrális régiók (trigeminális, hátsó skálai területek) érrendszerére hatással van, és a choroideális ereken is kimutattak autonóm szabályozó idegelemeket. Ezzel ellentétben az intraretinális rendszer vérkeringésére autonóm idegrendszeri befolyás nem igazolt (63). Az a. optalmica és az a. centralis retinae extraokuláris része gazdagon innervált szimpatikus idegekkel, az intraokuláris rész független a szimpatikus rendszertől. (64, 65). A choroideális rendszerben az érátmérő változás dominálón az autonóm innerváció hatására jön létre, ezzel szemben elhanyagolható az autoreguláció hatása. A choroidea gazdag szimpatikus beidegzését a ganglion cervicale superiusból kapja, idegi stimulációra a szimpatikus afferensekből noradrenalin szabadul fel, amely a vaszkuláris simaizomsejtek alfa-1 adrenoreceptorain

hatva vazokonstriktiót és vérátáramlás csökkenését eredményezi. Paraszimpatikus efferensek aktivációja a choroideális keringés fokozódását váltja ki, a vazodilatáció létrejöttében a vazoaktív intesztinális peptid (VIP) és az NO jelátviteli útvonalak a meghatározóak (63).

A retina vérkeringés szabályozásának egyedi mechanizmusa a fotoreceptor aktiváció, amely fényfelvillanásra bekövetkező (flickering light induced) vérátáramlási változásokat indukál. Fényfelvillanás hatására megnövekszik a metabolikus és neuronális aktivitás, ami vazodilatációt és így hiperémiát vált ki a retinális erekben (66). A fényfelvillanás a choroideális rendszerre csekély hatást gyakorol (50).

A szemgolyóban pozitív nyomás szükséges annak érdekében, hogy a bulbus alakja megfelelő optikai rendszerként működjön. A retina vérátáramlását az intraokuláris nyomás (intraocular pressure – IOP) is befolyásolja (52). Az IOP növekedése alakul ki glaukómában vagy a bulbus mechanikus nyomásakor. A retinális erek vazokonstriktióját IOP csökkenésekor (MABP és retinális perfúziós nyomás emelkedésekor), vazodilatációját IOP emelkedésekor (MABP és retinális perfúziós nyomás csökkenésekor) mutatták ki azokban az esetekben, amikor az IOP változás az autoregulációs nyomástartományt átlépi (49).

Az ACI stenosis retinális klinikai megnyilvánulásai a cerebrális kórállapotokhoz hasonló mechanizmussal jöhetnek létre. Az ipszilaterális ACI tromboembolizációja az a. centralis retinae elzáródása által retinális infarktust okozva átmeneti vagy tartós, fájdalomtalan akut látásvesztést idézhet elő. Emellett az ACI stenosis miatt fellépő tartós hipoperfúzió retinális strukturális és funkcionális változásokat is kivált a mikrovaszkuláris rendszerben, ez neovaszkuláris glaukóma miatt emelkedett IOP-t és fájdalmas ipszilaterális homályos látást (krónikus okuláris iszkémiás szindróma) eredményezhet (57, 67).

1.5 Transzkraniális Doppler ultrahang

A transcranialis Doppler ultrahang (TCD) 1982 óta ismert non-invazív vizsgálómódszer, amely alkalmas az agyi nagyartériák vérátáramlási sebességének valós idejű mérésére (68-73). Az inszonációs/akusztikus ablakok olyan nyílások vagy vékony csontlemezek a koponyán, amelyek a megfelelően megválasztott rezgésszámú és energiájú ultrahang (UH) áthatol. A TCD módszer fizikai alapja a Doppler-effektus. Az emittált UH frekvenciája az áramló vérésejtekről visszaverődve megváltozik, a változás

mértéke (Doppler frekvencia shift) arányos az áramlás sebességével. A Doppler shift frekvencia spektruma gyors Fourier transzformációval grafikusán és akusztikusan is megjeleníthető. Az eljárással meghatározható az áramlás frekvencia/sebesség spektruma, iránya és átlagos sebessége. A transzformált frekvencia adatok intenzitása ábrázolható szürke vagy színes skálán (73). A TCD-rel nyert spektrum időbeni lefutása a pulzusgörbéhez hasonlít, a csúcshisztolés (peak systolic velocity – PSV) és a végdiasztolés sebességérték (end diastolic velocity – EDV) alapján következtetni lehet a vérátáramlás kóros jellegzetességeire. TCD spektrum frekvencia maximumaira illesztett burkológörbe alatti területből az áramlási átlagsebességet határozzuk meg, a kóros hemodinamikai változások mértéke ezzel korrelál legszorosabban (74). A viszonylag alacsony frekvenciájú (2-2,5 MHz-es) ultrahang szondával előállított B módú képeken a vérátáramlás sebessége színekódolással is megjeleníthető: ez a transcranialis színekódolt Doppler (TCCD). (71). A BFV monitorozása hosszú ideig kivitelezhető rögzített TCD szondákkal. A mérés során az ultrahangnyaláb és a vizsgált ér tengelye által bezárt szög konstans, az agyalapi nagyerek átmérője szintén, ebből következik, hogy az átáramló vértérfogat változása arányos az áramlási sebesség megváltozásával (73, 75, 76).

A TCD mellett rendelkezésre állnak komplexebb és egyben jóval költségesebb vérátáramlást vizsgáló műszeres eljárások, mint a mágneses rezonancia képalkotás „blood oxygen level dependent” módszere (MRI BOLD), kvantitatív áramlási fáziskontraszt (phase contrast – PC) és arterial spin labeling (ASL) technikák, a CT perfúziós képalkotás, pozitron emissziós tomográfia (PET) és single photon emission computed tomography (SPECT) vizsgálatok (77-79). A CT perfúziós vizsgálattal xenon felhasználásával vagy intravénás jódk alkalmazásával a vér egy adott agyi régióban való átlagos áthaladási idejét (mean transit time – MTT) határozzák meg további paraméterek mellett a CVR jellemzésére (80). Az MRI BOLD képalkotási technika az agy oxihemoglobin koncentráció változásait jeleníti meg és a regionális áramlásfokozódás kimutatásának hatékony módszere (78). Az MRI ASL technika lényege, hogy az artériákban áramló vér vízmolekuláinak protonjait rádiófrekvenciás pulzushullámmal mágnesesen jelölik mielőtt a vizsgálni kívánt agyi régiót az áramló vér eléri (77). A PC MRI technika az erekben (artériákban és vénákban) mozgó spinek sebességének kódolására az egyes képek fázisát használja fel (77). Az CT perfúzióval szemben az ASL, BOLD és PC MRI technikák kontrasztanyagot nem igényelnek, részletes térbeli

felbontásra képesek, így lehetővé teszik az egyes agyi régiók reaktivitásának részletes topográfiai térképezését. A PET és SPECT-val végzett agyi reaktivitásmérés során intravénás radioaktív izotópot juttatnak a szervezetbe, majd ennek perfúzió általi agyi terjedését jelenítik meg (80, 81). A PET és SPECT lehetővé teszik az agyi vérátáramlás és anyagcsereváltozások mérését az agy egyes régióiban, térbeli és időbeli felbontásuk kiváló. Az említett MRI, PET és SPECT technikák alkalmazása azok jelentős költsége és az értékelésükben járatos szakemberek csekély létszáma miatt jelenleg főleg experimentális. Szintén experimentális vizsgálómódszer a közel infravörös spektroszkópia (Near-Infrared Spectroscopy – NIRS), amely a vér oxigén- és deoxihemoglobin koncentrációjáról ad információt a stimulusokra bekövetkező fényelnyelés változások elemzésével. Előnye, hogy non-invazív és valós idejű hemodinamikai változások elemzését teszi lehetővé, hátrányként leggyakrabban a kiértékelést korlátozó, extrakraniális fénygyengülést okozó tényezők (koponyacsont, fejbőr) zavaró hatását nevezik meg (82, 83).

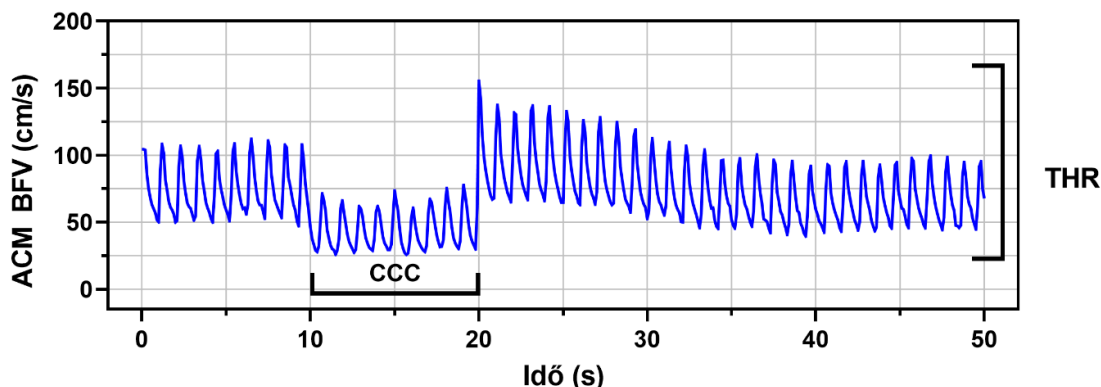
A TCD klinikai alkalmazása magában foglalja az intrakraniális nagyerek okkluziójának vagy stenosisának, a subarachnoideális vérzés miatt kialakult vazospazmusnak kimutatását, anasztomózis áramlás bizonyítását. A módszerrel az agyi erekbe jutó embóliákat is detektálni lehetséges. Agyhalál klinikai jeleinek észlelésekor a TCD-rel sok esetben bizonyítható a globális agyi iszkémia (84, 85).

A klinikai gyakorlatban a TCD alkalmazása a CVR becslésére mindmáig első vonalbeli vizsgálómódszereknek tekinthető kiváló időbeli szenzitivitása, költséghatékonysága, egyszerű kivitelezhetősége és reprodukálhatósága révén.

1.6 Carotis communis kompressziós teszt

Az arteria carotis communis kompressziós teszt (CCC teszt) validált eljárás a cerebrovaszkuláris reaktivitás becslésére (86-90). A CCC teszt során az arteria carotis communison (ACC) rövid ideig tartó manuális kompressziót végzünk elzárva annak vérátáramlását. A stimulus előtt, alatt és után TCD-rel az azonos oldali ACM-ban a vérátáramlás sebességét regisztráljuk. CCC ideje alatt az azonos oldali ACM-ban a vérátáramlás sebességének jelentős csökkenése következik be, a kompresszió megszűntetését követően pedig legtöbbször gyors, tranziens áramlási sebességnövekedés jön létre. A jelenség a tranziens hiperémiás reakció (transient hyperemic response -

THR), amelynek matematikai elemzése lehetővé teszi a cerebrovaszkuláris reaktivitás becslését (1. ábra).



1. ábra A tranziens hiperémiás válasz regisztrálása az azonos oldali arteria cerebri mediában transzkraniális Dopplerrel

ACM= arteria cerebri media; BFV= blood flow velocity, vérátáramlási sebesség; CCC= common carotid artery compression test; carotis communis kompressziós teszt; THR= transient hyperemic response, tranziens hiperémiás válasz

A kompresszió alatt a perfúziós nyomás az azonosoldali ACM-ban jelentősen csökken, ami működő autoreguláció által vazodilatációt, rezisztenciacsökkenést vált ki az agyi arteriolákban, így a kompresszió felengedését követően átmeneti vérátáramlási sebesség növekedés jön létre az ACM-ban. A kompresszió felengedését követően mért vérátáramlási sebességnövekedés a reaktív hiperémia, és a vazodilatáció mértékéről ad információt (91-93). Az áramlási sebesség növekedésének elmaradása csökkent CVR-t jelez. A kompresszió időtartamának változtatása befolyásolhatja a THR-t, a korábbi tanulmányok tapasztalatai alapján 10 másodperces kompresszió alatt kialakul a maximális THR. A kompresszió akkor effektív, ha a kiindulási értékhez viszonyítva minimum 40%-ot csökken az azonosoldali ACM BFV (92).

A tranziens hiperémiás válaszarány (transient hyperemic response ratio - THRR) a CVR-t jellemző index, mely a kompresszió felengedését követő maximális BVF-nek a kompressziót megelőző nyugalmi értékhez viszonyított arányát fejezi ki. Minimum 10%-os BFV növekedésnél tekinthető a CVR intaktak (92).

A CCC stimulusra adott válaszban két ellentétes irányú folyamat különíthető el (1. ábra). A kompresszió hatására az ACM áramlási sebessége tartósan alacsonyabb

értéken stabilizálódik, majd a kompresszió felengedését követően hirtelen megnő, ami a disztális rezisztenciaerek dilatációjával magyarázható. Az áramlási sebesség növekedése fiziológiásan meghaladja a baseline értékét, ez a jelenség a már említett tranzien hiperémiás válasz – tranzient hyperemic response – THR). Ez a hiperperfúzió ellentétes folyamatot triggerel a rezisztencia erekben, nevezetesen nyomás-indukált (myogén) vazokonstriktiót. A BFV nyugalmi értékre való visszatérését valószínűleg az aktív myogén válasz (28, 94) és a nyíróerő (ún. shear-stress) (95, 96) által indukált vazokonstriktió együttes hatása hozza létre.

Amennyiben az ACC kompressziójakor a lehetséges anasztomózis útvonalak aktiválódnak (komplett Willis-kör,) az azonosoldali ACM sebességcsökkenése kisebb (97). Bár számos TCD-rel végezhető tesztet dolgoztak ki a cerebrovaszkuláris reaktivitás vizsgálatára (hiperventiációs teszt, apnoe teszt, acetazolamid teszt, ún. „thigh cuff” - comb-leszorításos teszt) (69, 98-102), a CCC teszt az egyedüli funkcionális TCD vizsgálat, amely azokat a hemodinamikai állapotokat modellezi, amelyek a carotis endarterektómia során végzett ACC leszorításkor („clamping”) fellépnek (103). A perfúziós és szisztémás vérnyomásban (104) (105) és a BFV értékében rövid idő alatt bekövetkező szignifikáns változások miatt a CCC tesztet priméren dinamikus autoregulációs tesztnek tekintik. A rezisztencia artériák és arteriolák nyomásszenzitív autoregulációs miogén funkciója mellett a THR áramlási jellemzőit lokális regulációs mechanizmusok is valószínűleg befolyásolják. Ezek a lokális oxigén ellátásban bekövetkező hirtelen csökkenés, a nyíróerők által indukált, endotélium mediált értónus szabályozás és artériás fal merevség („stiffness”) aktiválódása. Összességében a THR a carotis stenotikus betegek körében több aspektusból is hasznos információt szolgáltat a makro- és mikrovaszkuláris keringés állapotáról.

1.7 Optikai koherencia tomográfia (OCT) és angiográfia (OCTA)

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) non-invazív képalkotó módszer, amely a retina, a choroidea, valamint a makula vizsgálatára alkalmas (106-111). Az OCT alapja az interferometria, a kibocsátott infravörös lézersugár a retina felszínéről visszaverődik, amelyet a készülék a referenciasugárral hasonlít össze. A módszer tehát az interferometria segítségével keresztmetszeti rétegfelvételt, más néven tomogramot készít, így a retináról és az alatta fekvő choroidea keresztmetszeti struktúrájáról nagy nagyítású képet kapunk. (106, 110). Az eszköz szuperlumineszcens diódát (SLD) használ

fényforrásként, ami tulajdonságaiban (fókuszálhatóság, koherencia) hasonlít mind a lézer mind az infravörös fényhez (110, 112, 113). Az SLD fényével világítja meg a retinát, ami a rétegeket két dimenzióban pásztázza át, majd a visszaverődő fénysugarat a referenciasugárral hasonlítja össze. A retina egyes rétegei optikai tulajdonságuk alapján különülnek el egymástól (106, 110, 112, 114).

Az optikai koherencia tomográfia angiográfia (OCTA) az OCT-ra épülő non-invazív módszer. Az OCTA vizsgálati eljárás non-invazív, gyors, könnyen kivitelezhető és reprodukálható, a retinális vaszkulátúra rétegeiről kvantitatív eredménnyel szolgál szemben a fundoszkópiával és a fluoreszcein angiográfias vizsgálatokkal. Az OCTA a véráramlás megjelenítését teszi lehetővé a retina és a choroidea egyes rétegeiben (48, 106, 109, 114-116). Az OCTA kiválóan alkalmazható szemészeti patológiás állapotok kimutatására, hiszen egyszerre ad információt morfológiai és véráramlási (funkcionális) változásokról (117). Segítségével vizsgálhatjuk a retina vaszkuláris rétegeit, beleértve a radialis peripapilláris kapilláris hálózatot (RPCN) is (110). A retinális érhálózat egyes rétegeiben a mozgó struktúrák, - a vörösvértetek - helyzete folyamatosan változik, míg a rosszul vagy egyáltalán nem perfundált (statikus) területeken nem következik be ilyen változás. Rövid időn belül ugyanarról a területről készülnek OCT felvételek (B-scan), az ezek közötti különbséget az OCTA készülék észleli és áramlásként detektálja. A mozgó struktúrák, a vörösvértetek helyzete folyamatosan változik, míg a statikus részekben nem látszik eltérés (106, 117). Mivel a módszer a mozgás-kontraszt jelenségen alapszik, ezért nem szükséges kontrasztanyag alkalmazása (110). A leképezés horizontális irányban történik a legtöbb OCTA készüléknél, szoftveresen készíthető még utólagos mozgáskorrekció céljából vertikális irányú raszterfelvétel is. Az en-face felvételek a belső limitáló membrántól (ILM) a choroidea rétegéig tekinthetők át. Ezek a felvételek 2x2 mm-től 12x12 mm-ig terjednek, a méret növekedésével a felvételek minősége (scan quality - SQ) romlik (112).

Az OCTA és TCD vizsgálómódszerek összehasonlítását az 1. táblázat foglalja össze (**1. táblázat**).

1. táblázat Az optikai koherencia tomográfia és a transzkraniális Doppler ultrahang vizsgálómódszerek összehasonlítása

Modalitás	OCTA	TCD
Típus	morfológiai és funkcionális	funkcionális
Képképzés	pillanatnyi rétegfelvétel	folyamatos vérátáramlási sebesség monitorozás
Működési elv	interferometria	Doppler effektus
Klinikai alkalmazás	n. opticus eltérések azonosítása	intracranialis vazospasmus/stenosis/occlusio azonosítás
	diabeteses retinopátia kimutatása	globális agyi iszkémia kimutatása
	korfüggő makula degeneráció kimutatása	cerebralis vazoreaktivitás becslés
	szemfenéki vénás elzáródás megállapítása	embólia detektálás
Kutatási alkalmazás	a retina és ereinek morfológiai és funkcionális vizsgálata	komplex cerebrovascularis hemodinamikai jellemzés
Vizsgálati érték	non-invazív	non-invazív
	könnyen reprodukálható	könnyen reprodukálható
	könnyen kivitelezhető	kiváló időbeli felbontás
	gyors	valós idejű áramlási sebességváltozást jelenít meg
	kvantitatív	kvantitatív

Vizsgálati korlát	szűk látótér, artefaktumok számának emelkedése	inszonációs ablak transzparenciája
	minimális véráramlás elérése áramlásvizsgálatokhoz	vizsgáló személy kompetenciája

OCTA= optikai koherencia tomográfia angiográfia; TCD= transzkraniális Doppler ultrahang

2 Célkitűzések

2.1 A CCC teszt komplex elemzése

Az első vizsgálatot két egymáshoz kapcsolódó hipotézis tesztelésére végeztük:

- (1) Feltételeztük, hogy a szimptomás és aszimptomás ACI stenotikus betegek cerebrovaszkuláris reaktivitása különbözik
- (2) Variációs Willis-kör mellett a féltekék közötti véráramlási kompenzáció csökkent

2.2 A cerebrális és retinális vérkeringés összefüggéseinek elemzése

A második vizsgálattal a célunk az volt, hogy jellemezzük a cerebrovaszkuláris reaktivitást és a retina vaszkuláris denzitásváltozásait jelző paramétereket, és felmérjük, van-e összefüggés e változók között ateroszklerotikus ACI stenosisban szenvedő idősebb felnőtteknél.

3 Módszerek

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság által jóváhagyott etikai engedély birtokában végeztük (SE-RKEB, protokoll azám: 256/2018), és azt a ClinicalTrials.gov online adatbázisban regisztráltuk (azonosító: NCT03840265). A Semmelweis Egyetem Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszéken ACI stenosis miatt vizsgált betegeket konszekutívan válogattuk be 2019. január 1. és 2021. szeptember 30. között. A kontroll csoportba ACI stenosis és vaszkuláris kockázati faktorok nélküli 50 év feletti személyeket válogattunk be. A kontroll személyeket a klinikán terjesztett szórólapok segítségével és szóbeli figyelemfelhívás útján toboroztuk. A vizsgálatokat írásos beleegyező nyilatkozat aláírását követően végeztük el.

Az ACI stenosis és a Willis-kör morfológiáját CT-angiográfiával képeztük le, az ACI stenosis százalékos mértékét a North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) kritériumai alapján határoztuk meg, a betegek mindegyike szignifikáns ($\geq 70\%$) ACI stenosisban szenvedett. Transcranialis Doppler vizsgálatot csak megfelelő minőségű temporális akusztikus inszonációs ablak esetén végeztük el. TCD kizárási kritérium volt a pitvarfibrilláció, mivel az irreguláris szívritmus, változó ejekciós frakció és stroke volume a pontos vérnyomásértékelést és rezisztencia kalkulációt nem teszi lehetővé. Emellett kizárási kritérium volt a CT-angiográfiával vagy duplex ultrahang vizsgálattal azonosított radiomorfológiai jellemzők (nagy mennyiségű lipidtartalom, egyenetlen és/vagy exulcerált felszín, plakk méret), amelyek extenzív emboligén plakk jelenlétére utaltak az a. carotis communisban, valamint carotis sinus hiperesztézia, ugyanis e tényezők potenciálisan veszélyt jelenthettek a beteg számára.

Szimptomás ACI stenosisnak definiáltuk, ha az ipszilaterális, nem lakunáris iszkémiás esemény (TIA vagy minor stroke) a megelőző 6 hónapban lépett fel, míg aszimptomás ACI stenosisnál klinikai esemény nem volt. A betegek demográfiai és kórelőzményi adatait (magasvérnyomásbetegség, cukorbetegség, dohányzás, iszkémiás szívbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, kontralaterális stenosis) összegeztük.

3.1 TCD vizsgálati protokoll

A TCD vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Doppler Laboratóriumában végeztük. Kétoldali, a temporális akusztikus ablakra rögzített TCD transzducereket alkalmaztunk (2 MHz, DWL Multi-Dop T2, Sipplingen, Németország) az ACM vérátáramlási sebesség meghatározására maximális szignálerősség mellett 50-55 mm mélységben, nyugalmi, fülülő helyzetben. A TCD analóg kimenetét a Doppler-shift frekvencia gyors Fourier analízissel nyert idő-frekvencia/sebesség spektrum maximumértékeire illesztett burkológörbe képezte. Folyamatos (beat-to-beat), non-invazív artériás vérnyomás monitorozást arteria radiális applanációs tonométerrel végeztük, a szenzort az ellenoldali felkari mandzsettával mért artériás vérnyomáshoz kalibráltuk (Colin-BP508, Hayashi Komaki Aichi, Japán). Einthoven II. szerinti elektrokardiográfiát (EKG) vezettünk el a szívfrekvencia regisztrálására.

A nyugalmi (baseline - BL) regisztrációt minimum 15 perces nyugalmi periódust követően végeztük. Minden tesztet megelőzően a radiális arteria nyomását a felkari értékhez kalibráltuk. A tesztek alatt betegeket folyamatosan klinikailag is monitoroztuk az esetlegesen fellépő panaszok azonnali észleléséhez.

A reprodukálhatóság és a megfelelő jel-zaj arány érdekében a tesztek minimum 3 alkalommal ismételtük, a további feldolgozáshoz a mérés technikailag legjobb és a legnagyobb válaszarányú regisztrátumot használtuk fel. Az inadekvát carotis kompresszió vagy nem megfelelő beteg kooperáció a CCC teszt értékelését torzíthatja, így korábbi tanulmányok alapján a minimum 40%-os BFV csökkenés bekövetkezésekor tekintettük a carotis kompressziót effektívnek. (92) A kompressziót 10 másodpercig alkalmaztuk előző vizsgálatok eredményeire hagyatkozva, amelyek szerint a 10 másodperces kompresszióval elérhető a maximális THR, ennél hosszabb kompresszióval a THR már nem növelhető. (92)

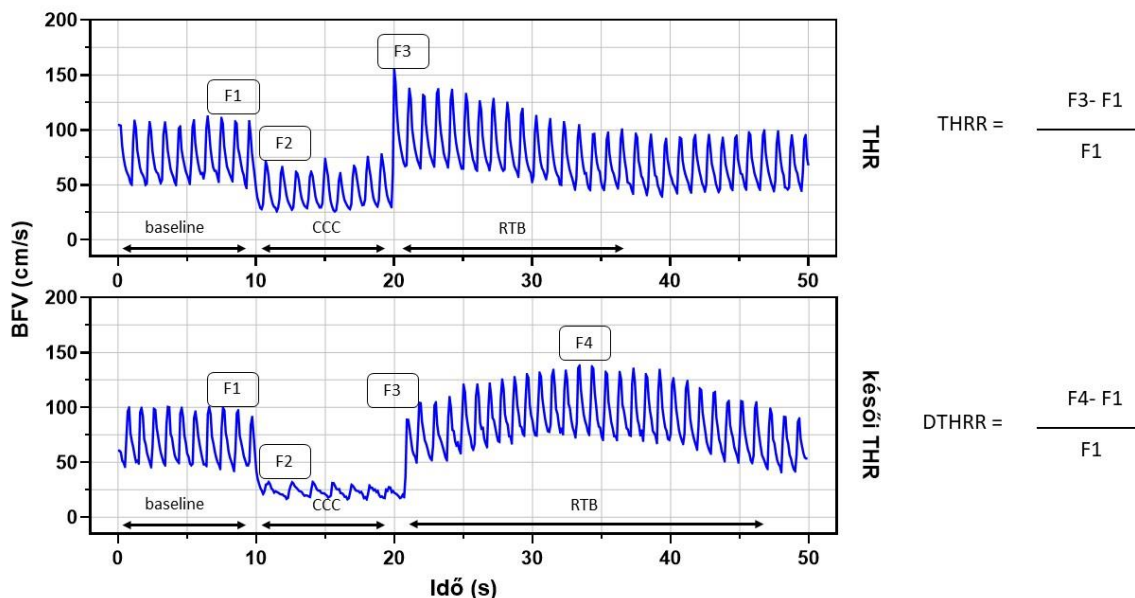
A vizsgálati periódus alatt 169 potenciális betegből 82-t válogattunk be, 87 beteget a kizárási kritériumok miatt nem értékeltünk, 36 beteg vizsgálatát a hiányzó vagy nem megfelelő minőségű inszonációs ablak miatt kényszerültünk mellőzni. Az első vizsgálatban így végül 46 beteg és 5 kontroll személy CCC vizsgálatát végeztük el. A második vizsgálat betegcsoportját 24 beteg alkotta, akiknél CCC tesztet és OCTA vizsgálatot egyaránt végeztünk.

3.1.1 Adatfeldolgozás

Az analóg szignálokat 500 Hz-es mintavételezési frekvenciával, szimultán 4 csatornán digitalizáltuk (TCD1, TCD2, EKG és tonometria). A nyers adatokat European Data Format (EDF) fájl formátumban mentettük, a további digitális szűrést és szegmentálást a LabChart programmal (AdInstruments, LabChart ver. 8, Colorado Springs, CO, USA) végeztük el. A 4 csatorna szegmentált regisztrátumait text (txt.) formátumként Python programban írt kódfeldolgozással lineárisan interpoláltuk 0.5 szekundumos intervallumokra, majd Microsoft Excel fájlalba exportáltuk, és a programmal számítottuk ki a cerebrovaszkuláris reaktivitást jellemző amplitúdó és időváltozókat.

3.1.2 TCD vizsgálati változók

A BFV változókat a CCC teszt alatt az ACM-ban regisztrált változások alapján határoztuk meg. A CCC teszt regisztrálása során négy jellegzetes pontot lehetett azonosítani (F1-F4) (2. ábra).



2. ábra Reprezentatív transzkraniális Doppler regisztrátumok arteria carotis interna stenosisban szenvedő betegekről, illusztrálva a szabályos tranziens hiperémiás választ (felső panel) és a késői tranziens hiperémiás választ (alsó panel). A tranziens hiperémiás válasz arány (THRR) és a késői tranziens hiperémiás válasz arány (DTHRR) számítását leíró képleteket a regisztrátumok mellett tüntettük fel. BFV= blood flow velocity, vérátáramlási sebesség; CCC= common caotid artery compression, carotis communis kompressziós teszt; RTB= returne to baseline time, kiindulási BFV értékre való visszatérés ideje; F1= baseline BFV; F2= kompresszió alatti BFV; F3= felengedést követő korai maximális BFV emelkedés; F4= felengedést követő késői (kb. 5-10 szív ciklust követő) maximális BFV emelkedés.

A baseline-t (F1) a CCC tesztet megelőzően mért 10 másodperc átlag BFV értékével definiáltuk. Az F2 pont a kompresszió kezdetén mért BFV értéknek felel meg. Az F3 a korai, felengedést követően közvetlenül kialakult BFV-t jelzi. Amennyiben az F3 a felengedést követően a maximális BFV értéket adta, a reakciótípust a korábban publikált adatok alapján bemutatott szabályos THR-nek tekintettük (68, 89, 90, 92). A betegek egy csoportjában a maximális BFV nem azonnal a felengedést követően alakult ki, hanem 5-12 szívciklussal később (F4), amely reakció típust késői tranziens hiperémiás válasznak (delayed transient hyperemic response - DTHR) neveztük el.

A tranziens hiperémiás válaszarány (transient hyperemic response ratio – THRR) meghatározásakor a CCC-t követően közvetlenül mérhető BFV-t viszonyítottuk a kiindulási (baseline) értékhez.

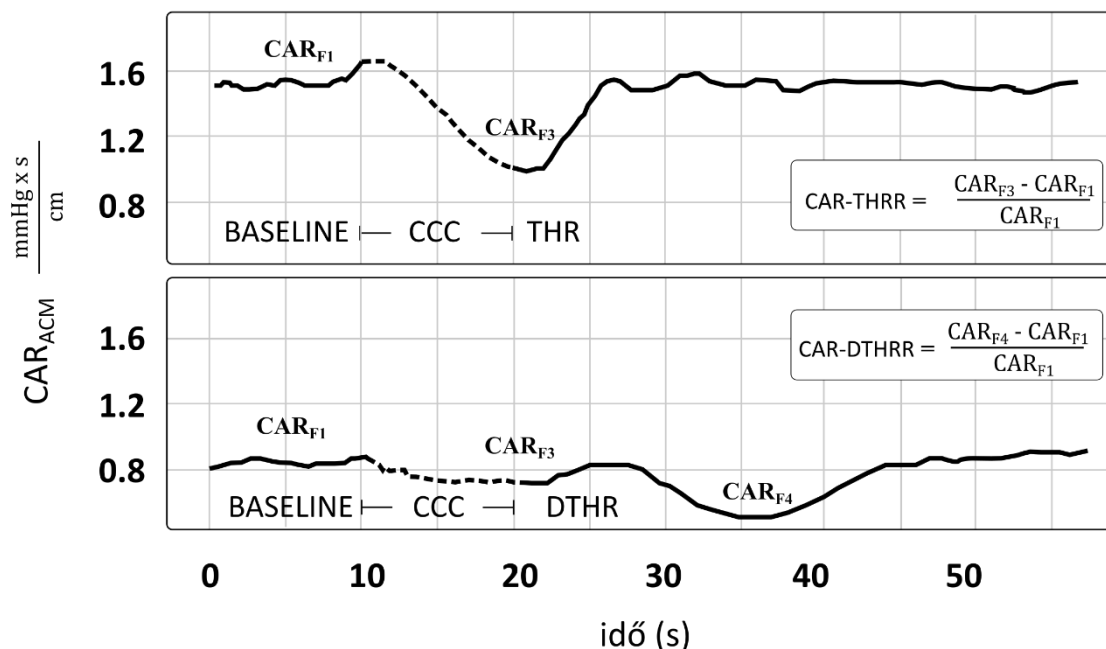
$$\mathbf{THRR} = \frac{F3 - F1}{F1}$$

A THRR meghatározását korábban publikált munkákat követve az BFV átlagértékeit alapul véve végeztük (68, 91, 93). A kompresszió alatt az azonos oldali ACM BFV-je jelentősen redukált, a kompresszió megszűntetésekor a rezisztenciaerek még maximális dilatációjával magyarázható a BFV annak nyugalmi sebességét gyorsan és jelentősen meghaladó értéke. Minél nagyobb a THRR, annál nagyobb a rezisztenciaerek dilatációs kapacitása, vagyis a dilatációs cerebrovaszkuláris reaktivitás. A késői THRR (DTHRR) meghatározásakor az F4 értékét viszonyítjuk a nyugalmi (baseline) értékhez.

$$\mathbf{DTHRR} = \frac{F4 - F1}{F1}$$

Az ACM BFV értékének 10%-os növekedése esetén intakt dilatációs cerebrális vazoreaktivitás feltételezhető (92), így a betegeket THRR értékük alapján intakt vazoreaktivitású (THRR \geq 10%) és csökkent vazoreaktivitású (THRR $<$ 10%) csoportokba osztottuk.

A cerebrális artériás rezisztenciát (CAR) az artériás vérnyomásátlag és a BFV átlag hányadosaként definiáltuk (118), a CAR tehát figyelembe veszi a szimultán vérnyomásváltozásokat is és az áramlási rezisztenciát jellemzi (3. ábra).



3. ábra Reprezentatív felvételek a transzkraniális Doppler végzett a carotis communis teszt során kalkulált cerebrális artériás rezisztencia (CAR) változásokról arteria carotis interna szűkületben szenvedő betegeknél. CCC= common carotid artery compression teszt, arteria carotis communis kompressziós teszt; tranziens hiperémiás válasz (transient hyperemic response – THR); késői tranziens hiperémiás válasz (delayed transient hyperemic response – DTHR); CAR_{F1}= kiindulási cerebrális artériális rezisztencia; CAR_{F2}= cerebrális artériális rezisztencia a kompresszió kezdetén; CAR_{F3}= cerebrális artériális rezisztencia a felengedéskor; CAR_{F4}= cerebrális artériális rezisztencia a felengedést követő 5-10 szív ciklus során a DTHR csoportban. A képletek megadják a cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válasz arány (cerebral arterial resistance transient hyperemic response ratio – CAR-THRR) és a késői cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válasz arány (cerebral arterial resistance delayed transient hyperemic response ratio – CAR-DTHRR) számítási módját.

A CAR értékét meghatároztuk az F1, F3 és F4 pontokon, illetve a CAR-THRR és CAR-DTHRR paramétereket a THRR-val azonos számítási módszerrel.

$$\mathbf{CAR} = \frac{ABP_{\text{átlag}}}{BFV_{\text{átlag ACM}}}$$

A kompresszió utáni minimum rezisztencia értéket (CAR F3 és CAR F4) viszonyítottuk a kiindulási baseline CAR értékhez (CAR F1). CAR-THRR értéket minden betegnél meghatároztuk, CAR-DTHRR értékeket a késői reakciót mutató betegeknél határoztuk meg.

$$\mathbf{CAR - THRR} = \frac{CAR_{F3} - CAR_{F1}}{CAR_{F1}}$$

$$\mathbf{CAR - DTHRR} = \frac{CAR_{F4} - CAR_{F1}}{CAR_{F1}}$$

A CAR csak becsülhető a kompresszió ideje alatt (ábrán szaggatott vonallal jelezve), mivel a kompresszió alatt az artériás vérnyomás értéke az ACM szintjében nem ismert. A CCC alatt tehát az agyi erekben a rezisztencia csökken az erek dilatációja miatt, felengedéskor megtartott vazoreguláció esetén a CAR a kiindulási értéknél kisebb. Minél kisebb (negatívabb) a CCC-t követő, már mérhető CAR értéke, annál nagyobb az agyi rezisztenciaerek dilatatív reaktivitása, vagyis a cerebrovaszkuláris reaktivitás.

A manuális kompresszió megszüntetését követően a BFV kiindulási értékre való visszatéréséig eltelt időt (returne to baseline [RTB]) másodpercben határoztuk meg (**2. ábra**). A CCC teszt során az artériás vérnyomásban bekövetkező szignifikáns csökkenés (ABP drop) akkor mondható ki, ha a kompresszió alatt a csökkenés mértéke meghaladja a kiindulási baseline vérnyomásérték 2 standard deviációját. Szívfrekvencia csökkenést (HR drop) hasonló módon definiáltuk.

3.2 A Willis-kör morfológiájának vizsgálata

A Willis-kör szerkezetét CT-angiográfia alapján két tapasztalt, egymástól függetlenül értékelő neuroradiológus elemezte. A Willis-kör szegmenseit - korábbi tanulmányok definícióit követve (45, 46)- normál (átmérő >0.8 mm), hipopláziás (átmérő

< 0.8 mm) és apláziás (nem vizualizálható) típusok szerint klasszifikáltuk. Variációs (compromised) Willis-kör esetén az anterior vagy posterior szegmensek közül legalább egy apláziás vagy hipopláziás volt, míg a komplett Willis-köri csoportban minden szegmens azonosítható volt.

3.3 OCTA vizsgálati protokoll

Az OCTA vizsgálatokat munkacsoportunk a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján végezte. A vizsgálatból kizáró tényezőnek tekintettük a makula degenerációt, glaukómát, vitreomakuláris betegségeket, korábbi intraokuláris anti-VEGF injekciós kezelést, klinikailag szignifikáns média opacitást, nisztagmust (57, 67). A méréseket a korábban validált (67) AngioVue 178 OCTA készülékkel végeztük a SSADA (split-spectrum amplitude¹⁷⁹ decorrelation angiography) szoftver algoritmus felhasználásával. (RTVue XR Avanti with AngioVue, Optovue 180 Inc, Fremont, CA, USA). Felvételeket készítettünk a makuláris, a papilláris és a peripapilláris régióról. A készülék szoftvere a képminőséget 10 pontos skálán értékelte, a statisztikai elemzésekben csak a minimum 5 pontos képminőségű eredményeket dolgoztuk fel. A mozgási műterméket (ér diszkontinuitás, érduplikátum, zaj), szegmentációs hibát vagy projekciós műtermékeket tartalmazó felvételeket nem vettük figyelembe.

3.3.1 OCTA vizsgálati változók

A retinalis vaszkuláris hálózat jellemzésére alkalmazott változó az érsűrűség (vessel density – VD). A VD kifejezi a vaszkularizációt a szkeletonizált képeken. A VD-t meghatároztuk a papilla (P) 4.5×4.5 mm-es teljes területén (whole image – WI) az összes értípusra (VDP-WI_{all}) és szelektíven a kiserekre vonatkozólag (VDP-WI_{small}). A VD-t a peripapilláris régió (PP) területén a vakfoltra centralizált 2.5 mm-es belső és 4.5 mm-es külső átmérőjű körsávnak megfelelően mértük. Hasonlóan a papillához, a VD-t a PP területén is az összes értípusra (VD-PP_{all}) és szelektíven a kiserekre vonatkozólag (VD-PP_{small}) határoztuk meg. A makula 3x3mm-es szuperficiális (VDM_{spf}) és mély (VDM_{deep}) rétegében szintén VD meghatározást végeztünk.

3.4 Statisztikai analízis

A statisztikai próbákat a TIBCO Statistica 13.5.0 programmal, az adatok, eredmények ábrázolását a Prism GraphPad programmal (Version 202 8.0.1., San Diego,

CA USA) végeztük. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ -nél határoztuk meg. A folytonos változók normalitását a Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. A normál eloszlású folytonos változók többszoportos összehasonlítását egyszempontos varianciaanalízissel (ANOVA) és post-hoc Tukey teszttel, kétszoportos ANOVA esetén Bonferoni korrekcióval végeztük. A nem normál eloszlású folytonos változók csoportjait Mann-Whitney U teszttel és Kruskal-Wallis teszttel hasonlítottuk össze. A nem normál eloszlású folytonos változók korrelációját a Spearman korrelációs teszttel végeztük el. A kategorikus változók csoportjait χ^2 próbával vagy Fisher egzakt teszttel hasonlítottuk össze.

Az OCTA vizsgálatok minimális elemszámát power analízissel határoztuk meg (power=0.08; $p=0.05$) a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikán végzett korábbi vizsgálati adatokat és Hulley és mts. (119) által kétváltozós korrelációs elemzésekhez javasolt módszert felhasználva, amelyek alapján 22 szem vizsgálata megfelelő statisztikai powert biztosított a kétváltozós korrelációs vizsgálatok elvégzéséhez.

4 Eredmények

4.1 A CCC teszt komplex értékelése

Az első vizsgálati csoportot 46 beteg alkotta, 14 nő (átlag életkor: 69 ± 7.4 év) és 32 férfi (átlag életkor: 68 ± 6.8 év). A betegek egyharmada dohányzott, egyharmada cukorbetegségben szenvedett és 43 (93%) betegnek kezelt magasvérnyomás betegsége volt. Szimptómás ACI szűkületben 15 (33%) beteg szenvedett, 31 (67%) beteget aszimptómás ACI szűkülettel választottunk be. A kontroll csoportot 5 személy (átlag életkor: 63 ± 7.1 év) alkotta, 1 (20%) férfi és 4 (80%) nő. Egyik kontroll személy esetében sem volt ACI ateroszklerózis duplex ultrahang vizsgálattal kimutatható, vaszkuláris rizikófaktora (magasvérnyomás, cukorbetegség, diszlipidémia, dohányzás) egyik kontroll személynek sem volt. A CCC tesztek alatt diszkomfort vagy adverz reakció nem jelentkezett.

4.1.1 Szimptómás és aszimptómás ACI szűkületes betegek összehasonlítása

A 2. táblázat foglalja össze az első vizsgálati csoport demográfiai jellemzőit, illetve a szimptómás és aszimptómás ACI szűkületes betegek klinikai jellemzőit.

2. táblázat Arteria carotis interna szűkületes betegek demográfiai és klinikai jellemzői szimptómás és aszimptómás státuszuk alapján csoportosítva. A folytonos változók adatainak medián és interkvartilis terjedelem (IQR) értéke, a kategorikus változók számát és százalékos arányát tüntettük fel. THR= tranziens hiperémiás válasz; IQR= interkvartilis terjedelem.

Adat	Szimptómás (<i>n</i> =15)	Aszimptómás (<i>n</i> =31)	<i>p</i> - érték	Statisztikai teszt
Kor (év)	67±1.4	68±1.3	0.68	<i>t</i> -teszt
Nem (nő/férfi) [<i>n</i> , (%)]	4/11 (27%/73%)	10/21 (32%/68%)	0.7	χ^2 -teszt
BMI (medián [IQR])	25.6 [23.1 - 27.1]	28.7 [27.1 - 30.8]	0.16	Mann- Whitney U- teszt

Hipertónia [n, (%)]	13 (87%)	30 (94%)	0.19	χ^2 -teszt
Diabétesz [n, (%)]	6 (40%)	12 (39%)	0.93	χ^2 -teszt
Dohányzás [n, (%)]	8 (53%)	8 (25%)	0.067	χ^2 -teszt
Stenosis százaléka (átlag %)	80%	80%	0.26	Mann-Whitney U-teszt
Kontralaterális stenosis [n, (%)]	2 (13%)	7 (23%)	0.46	χ^2 -teszt
Variációs Willis-kör [n, (%)]	6 (40%)	3 (10%)	0.015*	χ^2 -teszt
Késői THR (DTHR) típus [n, %]	4 (27%)	18 (58%)	0.0625	Fisher egzakt teszt
Csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás [n, %]	6 (40%)	11 (35%)	0.76	χ^2 -teszt

A szimptomás betegek körében szignifikánsan magasabb arányban (40%) volt variációs Willis-kör, az aszimptomás betegcsoportban ennek aránya 10%-ot tett ki. A szimptomás betegcsoportban 27%-ban detektáltunk késői THR (DTHR) reakció típust, az aszimptomás betegek csoportjában a késői THR (DTHR) reakciótípus 58%-ban fordult elő.

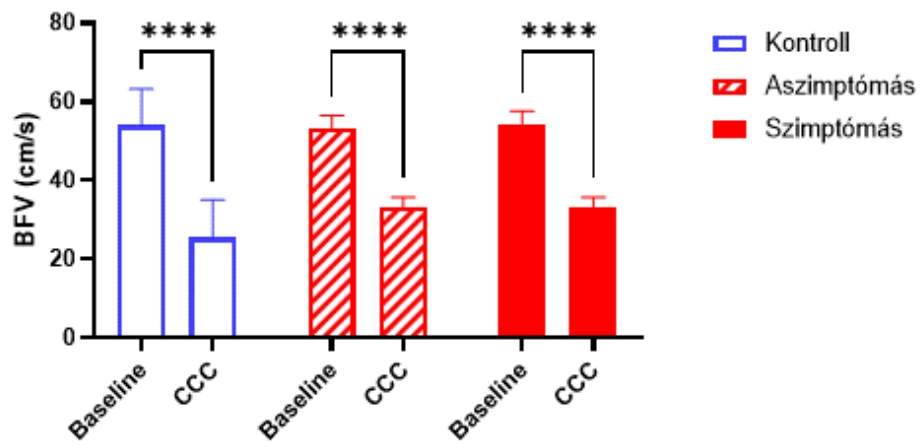
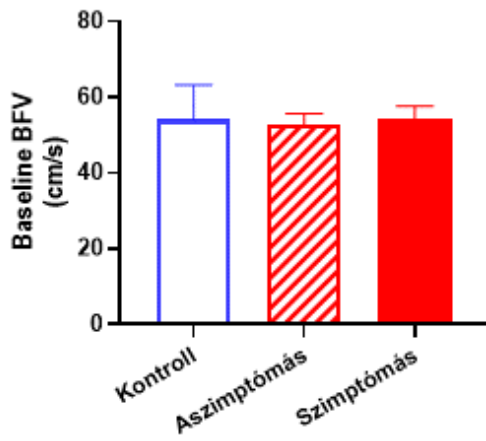
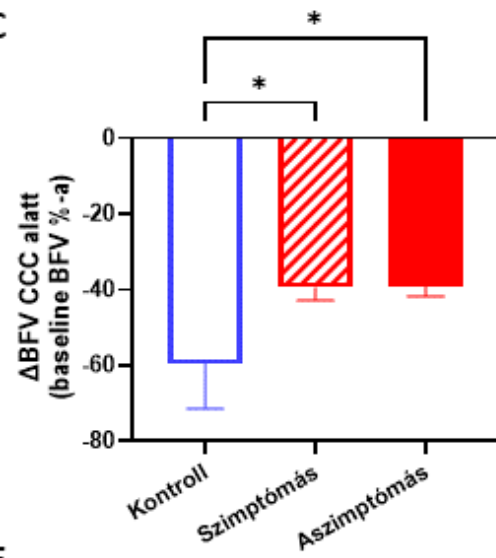
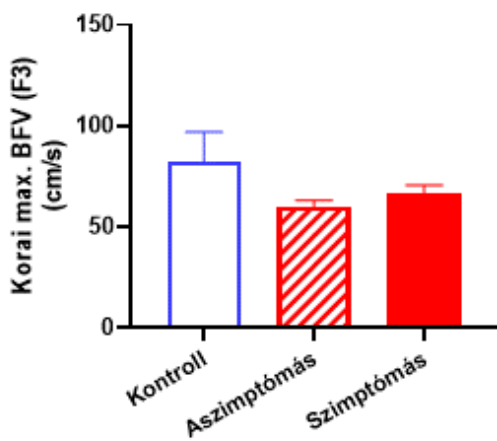
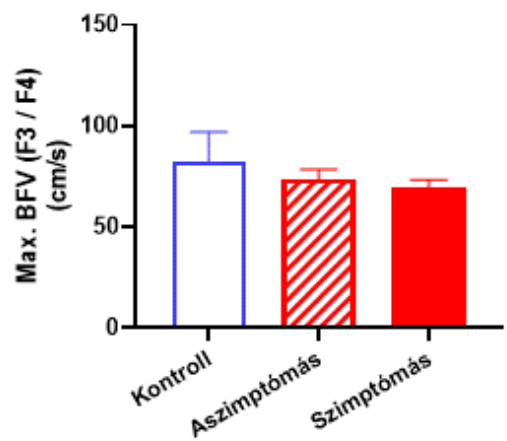
4.1.2 A CCC teszt komplex értékelése

A szimptomás, aszimptomás ACI szűkületes betegek és kontroll csoport CCC stimulusra adott BFV reakcióinak összehasonlításának eredményei (**4. ábra**):

- Mindhárom csoportban a kompresszió alatt szignifikáns BFV csökkenés következett be (**4/A ábra**).
- A baseline BFV értékek statisztikailag nem különböztek egymástól a csoportok összehasonlítása során (**4/B ábra**).
- A kompresszió alatt mért BFV értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoportban (kontroll vs aszimptomás ACI stenosis: $p=0.02$;

kontroll vs. szimptomás ACI stenosis: $p=0.04$), de nem különböztek a szimptomás és aszimptomás betegek között **(4/C ábra)**.

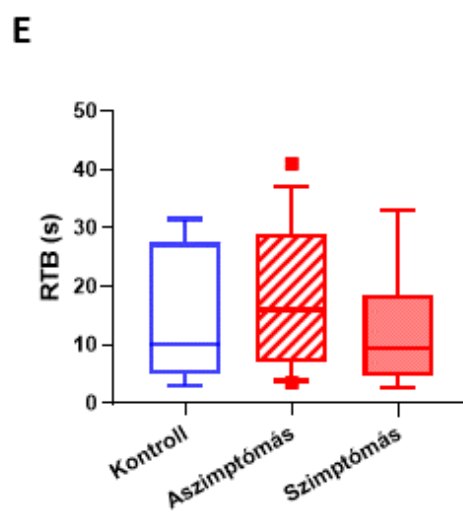
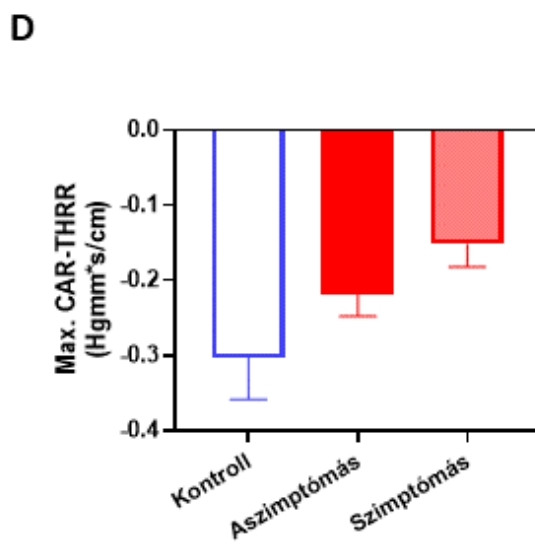
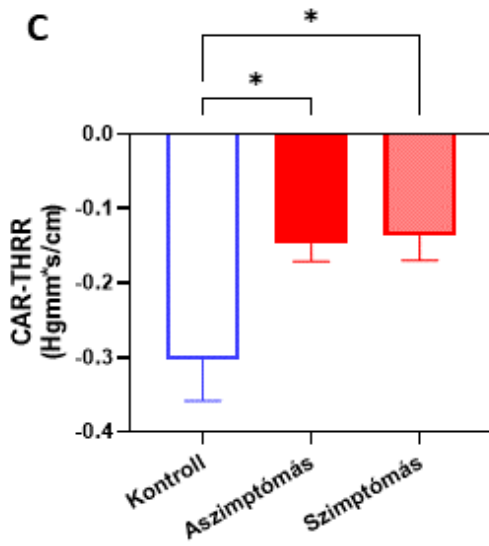
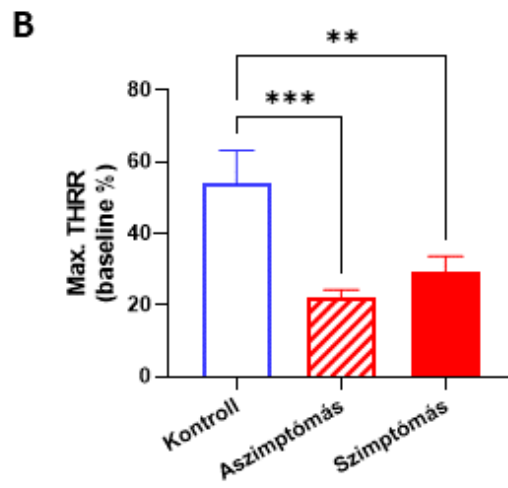
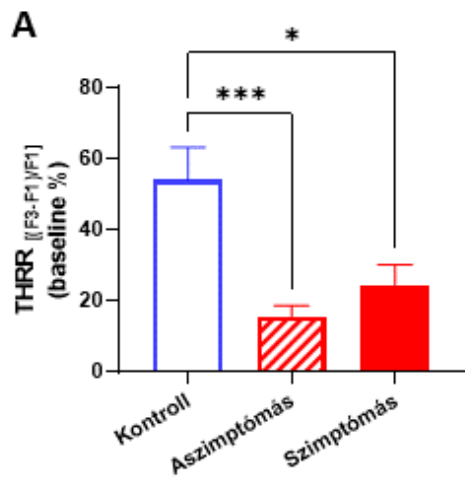
- A három csoport összehasonlításakor nem találtunk különbséget az F3 és F4 BFV értékek között **(4/D és E ábra)**.

A**B****C****D****E**

4. ábra Az arteria cerebri mediában nyugalmi és a carotis communis kompressziós teszt (CCC teszt) során transzkraniális Dopplerrel regisztrált vérátáramlási sebesség (BFV -blood flow velocity) értékek összehasonlítása kontroll, szimptomás és aszimptomás arteria carotis interna szűkületes betegcsoportok között. A: Kiindulási (baseline) BFV és CCC teszt alatti BFV értékek összehasonlítása kéttényezős ANOVA Bonferroni post-hoc analízissel. B: Baseline BFV összehasonlítása a csoportok között. C: Maximális BFV csökkenés értékeinek összehasonlítása a CCC alatt. D: F3 (korai maximális BFV emelkedés) értékeinek összehasonlítása. E: A hiperémiás válasz során bekövetkező maximális BFV értékek (F3 a korai THR és F4 a késői THR típus esetében) összehasonlítása. A B-E panelek elemzését egytényezős ANOVA és Tukey post-hoc vizsgálattal végeztük. Az átlagértékek és az átlag standard hibáját (standard error of mean – SEM) ábrázoltuk. A szignifikancia szintek jelölése az alábbiak szerint: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

A kompressziót követő tranziens hiperémiás válasz elemzésekor a korai THRR értékeket hasonlítottuk össze a három csoportban (**5. ábra**):

- A THRR értékek szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoportban, de nem különböztek a szimptomás és aszimptomás betegek között (**5/A ábra**).
- A korai cerebrális artériás rezisztencia változás (CAR-THRR) összehasonlításakor szignifikáns különbséget találtunk a kontroll csoport és az ACI szűkületes betegek között (aszimptomás ACI stenosis: $p = 0.04$, szimptomás ACI stenosis: $p = 0.04$) (**5/C ábra**).
- A DTHR reakciót mutató betegek DTHRR értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoport THRR értékeihez képest, de nem különböztek a szimptomás és aszimptomás betegek között (**5/B ábra**).
- A késői cerebrális artériás rezisztencia változás (CAR-DTHRR) összehasonlításakor szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportok között (**5/D ábra**).
- A RTB vizsgálatoknál nem találtunk különbséget a csoportok között (**5/E ábra**).



5. ábra A carotis communis kompressziós (carotid artery compression - CCC) teszt által kiváltott tranziens hiperémiás választ (transient hyperemic response - THR) jellemző paraméterek összehasonlítása kontroll, szimptómás és aszimptómás arteria carotis interna szűkületes betegcsoportok között. A: A tranziens hiperémiás válaszarány (Transient hyperemic response ratio - THRR) értékeinek összehasonlítása. B: max. THRR (THRR a korai THR csoportban és DTHRR a késői THR (DTHR) típus esetében) (Delayed transient hyperemic response ratio – DTHRR) értékeinek elemzése. C: Cerebrális arteriális rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány (CAR-THRR) összehasonlítása. D: Maximális cerebrális arteriális rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány (max. CAR-THRR) összehasonlítása. E: baseline értékre való visszatérésig eltelt idő (return to baseline time – RTB) értékeinek összehasonlítása. Az A-D panelek elemzése egytényezős ANOVA és Tukey post-hoc vizsgálattal. Az átlagértékeket és az átlag standard hibáját (standard error of mean – SEM) ábrázoltuk. A szignifikancia szintek jelölése az alábbiak szerint: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

4.1.3 A tranziens hiperémiás válasz elemzése

A 3. táblázat összegzi a THR és késői THR (DTHR) reakciójú ACI szűkületes betegek klinikai jellemzőit.

3. táblázat A THR és késői THR (DTHR) csoportok demográfiai és kórelőzményi adatainak és multimodális TCD eredményeinek adatösszehasonlítása

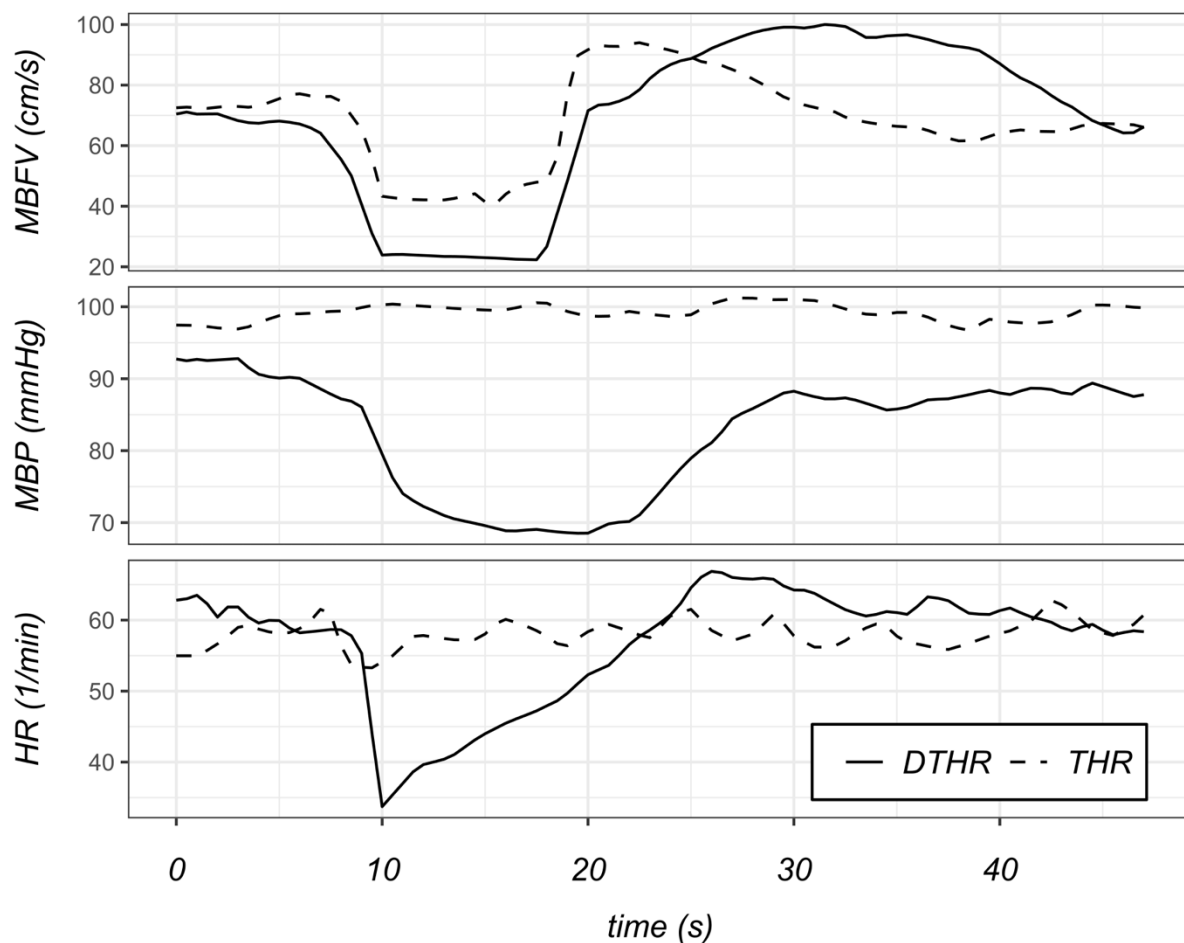
Adat	THR csoport	Késői THR csoport (DTHR)	Teszt	p-érték
Demográfiai adat				
Betegszám (N/%)	24/52	22/48	NA	
Kor, év <i>medián (IQR)</i>	67 (62.3-72.8)	70 (65.5-72.3)	<i>Mann-Whitney U</i>	0.46
Nem, férfi (N/%)	15/65	14/52	χ^2 -teszt	0.36
Kórelőzményi adatok				

Hipertónia (N/%)	24/100	21/100	NA	
Szimptómás szűkület (N/%)	11/45	4/18	Fisher egzakt	0.06
Kontralaterális szign. szűkület vagy okklúzió (N/%)	3/13	7/30	Fisher egzakt	0.14
Diabétesz (N/%)	9/39	7/30	χ^2 -teszt	0.53
Dohányzás (N/%)	7/31	7/30	Fisher egzakt	0.92
Iszkémiás szívbetegség (N/%)	6/26	9/39	χ^2 -teszt	0.77
Krónikus tüdőbetegség (N/%)	2/8	2/8	Fisher egzakt	0.69
Multimodális TCD változók				
<i>THRR (Medián, IQR)</i>	<i>0.28 (0.2-0.3)</i>	<i>0.01 (-0.03- 0.1)</i>	<i>Mann- Whitney U</i>	<i><0.0 01</i>
<i>RTB (Medián, IQR)</i>	<i>6.9 (4.4-10.0)</i>	<i>27.8 (15.9- 29.4)</i>	<i>Mann- Whitney U</i>	<i><0.0 01</i>
<i>Baseline CAR (Medián, IQR)</i>	<i>-0.17 (-0.4- 0.09)</i>	<i>-0.09 (-0.3- 01)</i>	<i>Mann- Whitney U</i>	<i>0.04</i>
HR csökkenés (N/%)	18/75	19/86	Fisher egzakt	0.27
ABP csökkenés (N/%)	12/52	19/82	Fisher egzakt	0.02
Csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás (N/%)	3/13	8/36	Fisher egzakt	<0.0 01

ABP= arterial blood pressure, artériás vérnyomás, CAR = cerebrális artériás rezisztencia;
DTHR = delayed transient hyperemic response, HR= heart rate, szívfrekvencia; IQR= interquartilis ratio, TCD= transzkraniális Doppler, THR= transient hyperemic response,
THRR= transient hyperemic response, tranziens hiperémiás válaszarány, RTB= return to baseline

A 46 betegből 24 (52%) betegnél fiziológias THR reakciótípust azonosítottunk és 22 (48%) esetben késői THR-t (DTHR) regisztráltunk. A demográfiai mutatók tekintetében a csoportok nem különböztek. Fontos megfigyelésünk volt, hogy a késői THR csoportban szignifikánsan alacsonyabb THRR értékek adódtak, a betegeket szignifikánsan hosszabb RTB idő és magasabb baseline CAR érték jellemezte. A késői THR csoport mutatott szignifikáns asszociációt a vérnyomás csökkenésével és a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitással, amit a THRR érték alapján dichotomizált csoportok (THRR \geq 10% esetén megtartott CVR; THRR<10% esetén csökkent CVR) szerint elemeztünk. A szívfrekvencia csökkenés tekintetében szignifikáns összefüggést nem azonosítottunk.

A 6. ábra ACI stenotikus betegek átlag BFV, vérnyomás és szívfrekvencia monitorozás reprezentatív regisztrátumait ábrázolja a THR és DTHR reakciótípusoknak megfelelően (**6. ábra**).



6. ábra Reprezentatív regisztrátumok arteria carotis interna szűkületes betegek tranziens hiperémiás válasz cerebrális és kardiovaszkuláris hemodinamikai változásairól: fiziológias tranziens hiperémiás válasz (transient hyperemic response – THR) és késői tranziens hiperémiás válasz (delayed-type transient hyperemic response – DTHR). Átlag vérátáramlási sebesség (mean blood flow velocity - MBFV), átlag artériás vérnyomás (mean blood pressure MBP), szívfrekvencia (heart rate HR).

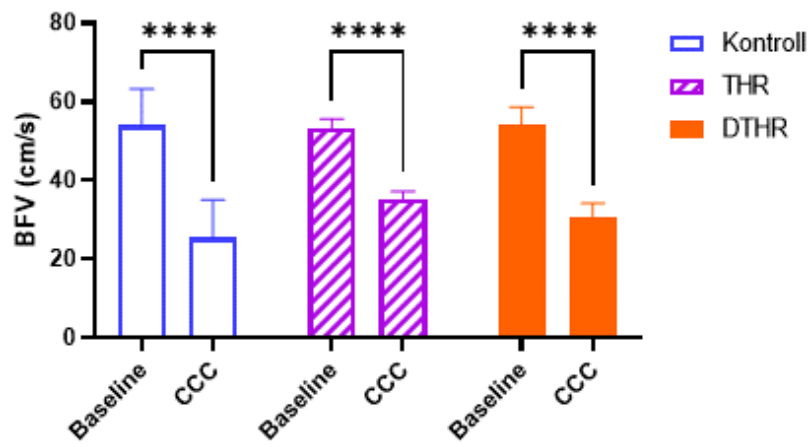
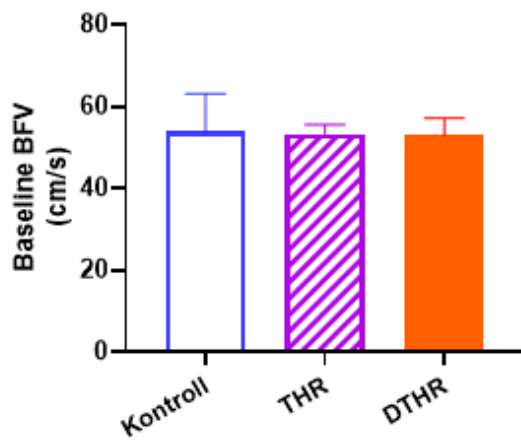
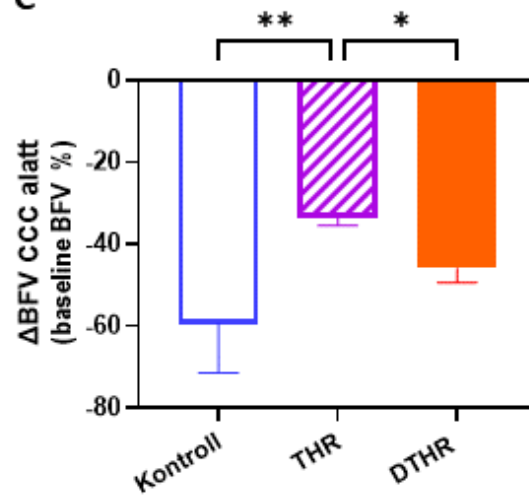
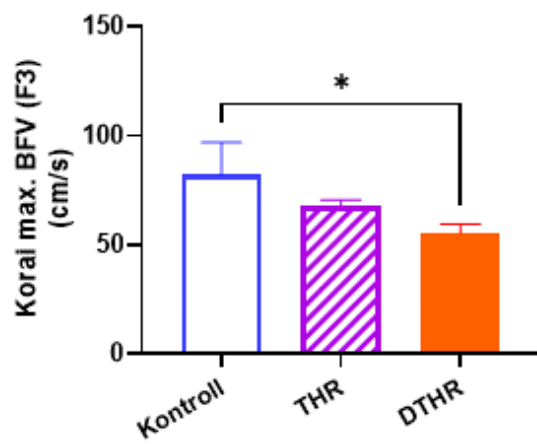
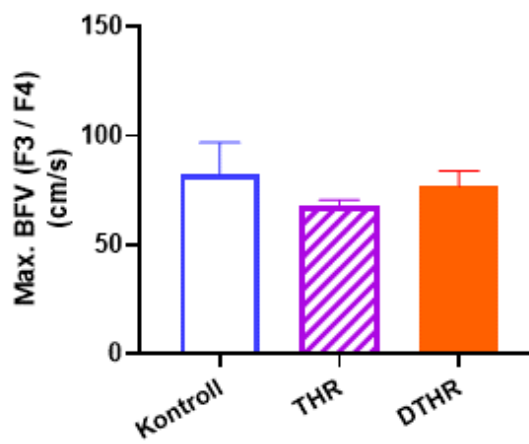
Mindkét reakciótípus esetében a 10 másodpercig tartó kompresszió alatt bekövetkezik BFV csökkenés (**6. ábra, felső panel**). A THR reakciótípusnál felengedést követően közvetlenül azonosítható a korai maximális BFV (F3) és a tranziens hiperémiás válasz fokozatosan megy végbe a BFV egyenletes csökkenésével. A késői THR (DTHR) reakciótípusnál a felengedést követően a tranziens BFV emelkedés fokozatosan alakul ki, kb. 5-7 szív ciklussal később éri el maximumát (késői maximális BFV – F4), majd visszatér a kiindulási baseline értékre.

Az artériás vérnyomást bemutató regisztrátumon (**6. ábra, középső panel**) megfigyelhető, hogy míg a THR reakciótípus esetén a kompresszió alatt jelentős változás nem következik be, addig a késői reakció típus (DTHR) esetében a kompresszió alatt markáns vérnyomáscsökkenés lép fel, melynek rendeződése a felengedést követően fejeződik be.

A szívfrekvencia monitorozás során (**6. ábra, alsó panel**) a THR reakció típusnál nem figyelhető meg jelentős változás a kompresszió alatt, mindvégig a fiziológiás szívfrekvencia variabilitásra jellemző oszcilláció látható. Ezzel szemben a késői reakció típus (DTHR) regisztrátumon a vérnyomásváltozáshoz hasonlóan jelentős frekvencia csökkenés lép fel, amely a felengedést követően a vérnyomással párhuzamosan szintén rendeződik.

A CCC teszt előtt, alatt és után mért ACM BFV értékek összehasonlítását végeztük a THR és a késői THR (DTHR) betegcsoportok és a kontroll csoport között (**7. ábra**):

- Mindhárom csoportban a kompresszió alatt szignifikáns BFV csökkenés következett be (**7/A ábra**).
- A baseline BFV értékek statisztikailag nem különböztek egymástól (**7/B ábra**).
- A kompresszió alatt mért BFV értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoportban (kontroll vs THR típus: ($p < 0.01$)) és a késői THR (DTHR) csoportban (THR vs. késői THR [$p = 0.02$]), de nem különböztek a kontroll és a késői THR csoportok között (**7/C ábra**).
- A három csoport összehasonlításakor az F3 (korai max. BFV) értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportban a késői THR csoporthoz képest (**7/D ábra**).
- Nem találtunk különbséget a kontroll és a THR csoport F3 (korai max. BFV) értéke és a késői THR (DTHR) csoport F4 (késői max. BFV) értéke között (**7/E ábra**).

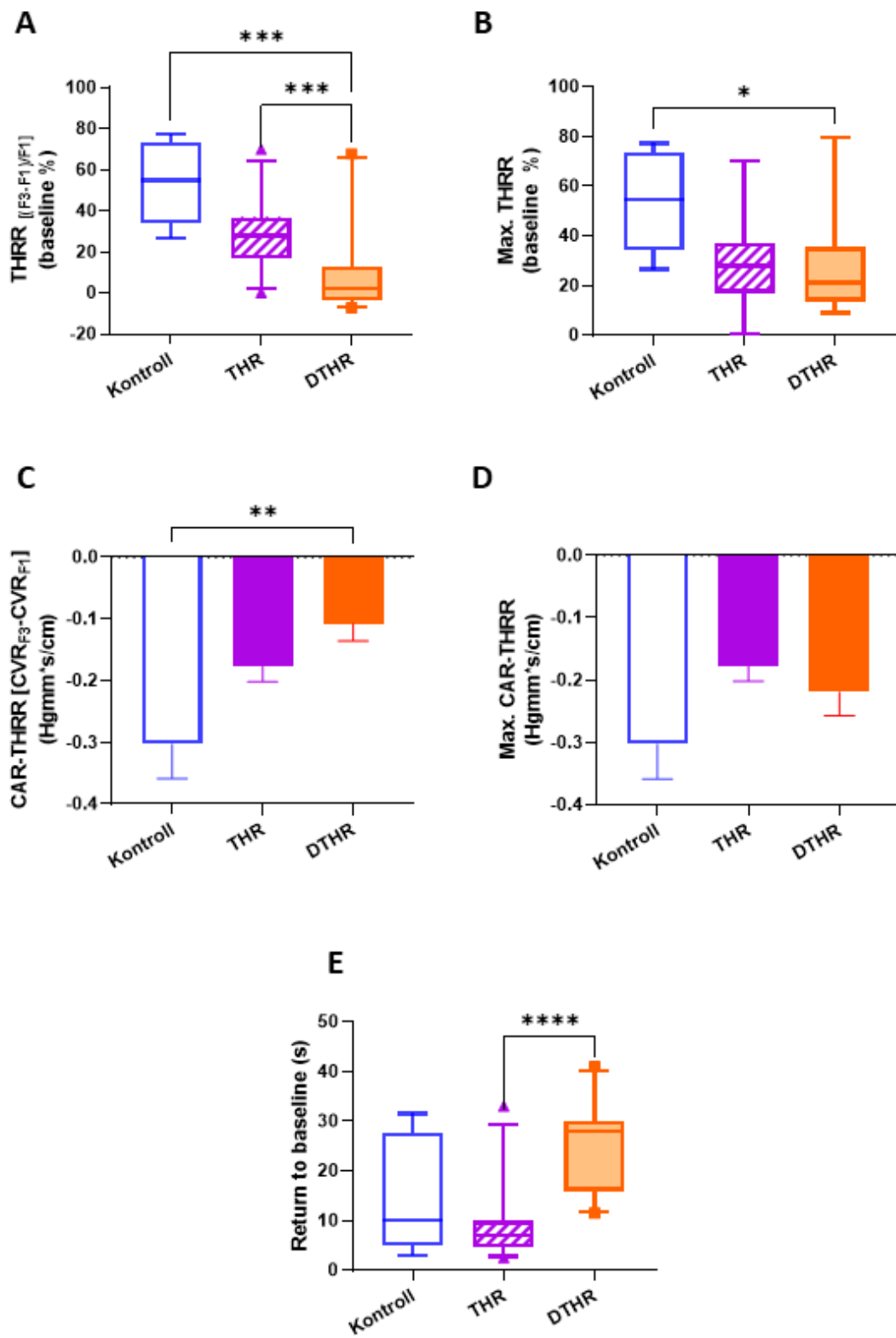
A**B****C****D****E**

7. ábra Az *arteria cerebri mediában* nyugalmi és a *carotis communis* kompresszió teszt (CCC teszt) során transzkraniális Dopplerrel regisztrált vérátáramlási sebesség (BFV -blood flow velocity) értékek összehasonlítása tranziens hiperémiás (THR) és késői tranziens hiperémiás (delayed transient hyperemic – DTHR) válaszü *arteria carotis interna* szűkületes betegekben. A: Kiindulási (baseline) vérátáramlási sebesség (blood flow velocity BFV) és CCC teszt alatti BFV értékek összehasonlítása. Kéttényezős ANOVA Bonferroni post-hoc analízissel. B: Baseline BFV összehasonlítása a csoportok között. C: Maximális BFV csökkenés értékeinek összehasonlítása a CCC alatt. D: F3 (korai maximális BFV emelkedés) értékeinek összehasonlítása. E: A hiperémiás válasz során bekövetkező maximális BFV értékek összehasonlítása maximális BFV értékek (F3 a korai THR és F4 a késői THR típus esetében) összehasonlítása. A B-E panelek elemzését egytényezős ANOVA és Tukey post-hoc vizsgálattal végeztük. Az átlagértékeket és az átlag standard hibáját (standard error of mean – SEM) ábrázoltuk. A szignifikancia szintek jelölése az alábbiak szerint: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

A kompressziót követő tranziens hiperémiás válasz elemzésekor a korai THRR értékeket, a cerebrális artériás rezisztencia változást (Δ CAR) és az RTB-t hasonlítottuk össze a csoportok között (**8. ábra**):

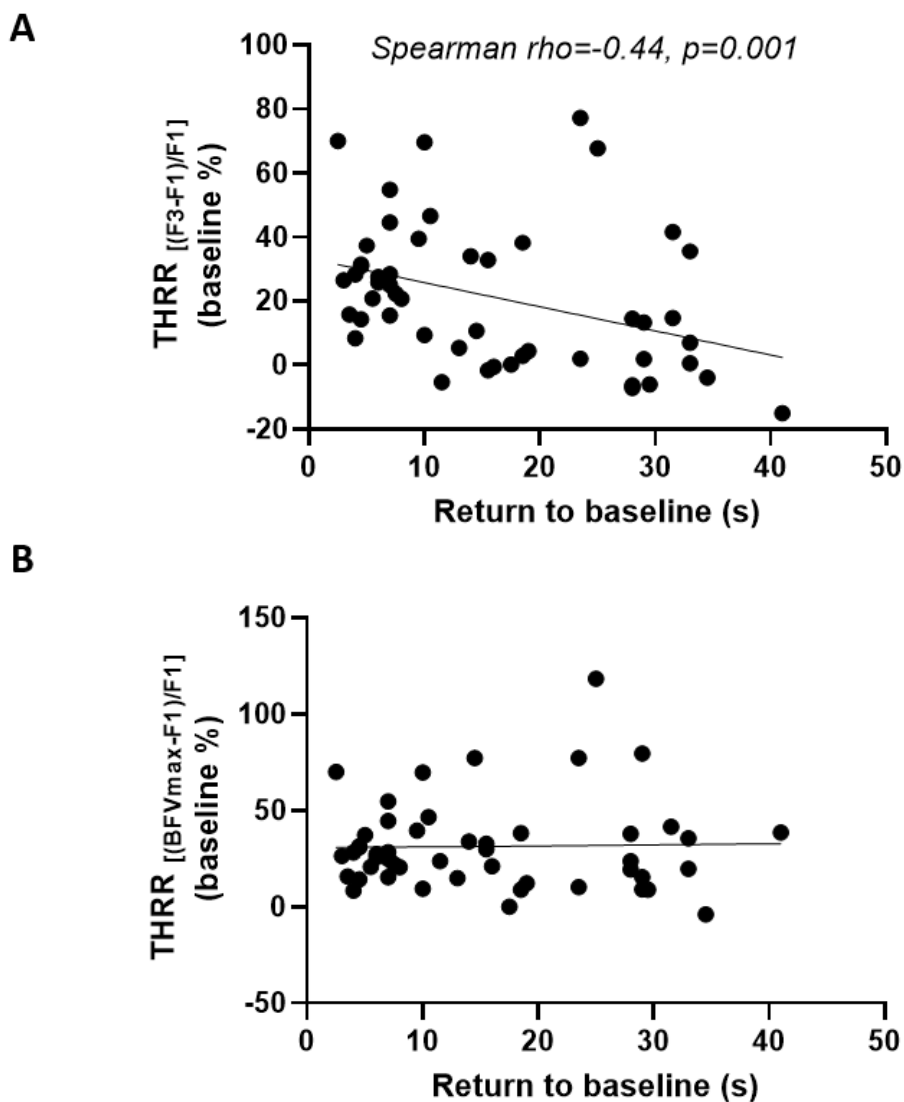
- A kontroll csoportban szignifikánsan magasabb THRR értékeket mértünk, mint a késői THR (DTHR) csoportban ($p < 0.01$), a THR csoportban szintén szignifikánsan magasabbnak adódtak a THRR értékek a késői THR (DTHR) csoporthoz képest ($p < 0.01$) (**8/A ábra**).
- A DTHR reakciót mutató betegek DTHRR értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoport THRR értékeihez képest, de nem különböztek a THR csoport THRR értékeitől (**5/B ábra**).
- A CAR-THRR tekintetében a kontroll csoport és a késői THR (DTHR) csoport között találtunk szignifikáns különbséget, míg a kontroll és a THR csoportok CAR-THRR értékei nem különböztek egymástól (**5/C ábra**).
- A késői cerebrális artériás rezisztencia változás (Δ -DTHRR) és a CAR-THRR összehasonlításakor szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportok között (**5/D ábra**).

- A RTB szignifikánsan hosszabb volt a késői THR (DTHR) csoportban a THR csoporthoz képest (**5/E ábra**).



8. ábra A carotis communis kompressziós (carotid artery compression - CCC) teszt által kiváltott tranziens hiperémiás választ (transient hyperemic response - THR) jellemző paraméterek összehasonlítása tranziens hiperémiás (THR) és késői tranziens hiperémiás (delayed transient hyperemic – DTHR) arteria carotis interna szűkületes betegcsoportok és kontroll személyek között. A: A tranziens hiperémiás válaszarány (Transient hyperemic response ratio - THRR) értékeinek összehasonlítása. B: A Maximális tranziens hiperémiás válaszarány összehasonlítása (THRR a korai THR csoportban és DTHRR a késői THR (DTHR) típus esetében). C: Cerebrális arteriális rezisztencia index (CAR) összehasonlítása a korai maximális BFV (F3) értéke alapján. D: Maximális cerebrális arteriális rezisztencia index (CAR) összehasonlítása (CAR-THRR a korai THR csoportban és CAR-DTHRR a késői THR (DTHR) típus esetében). E: baseline értékre való visszatérésig eltelt idő (return to baseline time – RTB) értékeinek összehasonlítása. Az A-b és E panelek vizsgálata Kruskal-Wallis teszttel és Dunn post-hoc analízissel történt. Az eredmények medián és interkvartilis (box) és az 5-95 percentilis értékei (antenna). A C-D panelek elemzését egytényezős ANOVA és Tukey post-hoc vizsgálattal végeztük. Az átlagértékek és az átlag standard hibája (standard error of mean – SEM) ábrázolva. A szignifikancia szintek jelölése az alábbiak szerint: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

A THRR értékek és az RTB közötti korrelációs vizsgálattal szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a két változó között (Spearman rho = -0.44, $p =$) **(9. ábra)**.



9. ábra A carotis communis kompressziós teszt (common carotid artery compression test - CCC) által az arteria cerebri mediában kiváltott tranziens hiperémiás válaszarány (transient hyperemic response ratio - THRR) és a kiindulási értékre való visszatérés idejének (return to baseline) Spearman korrelációs analízise. A: THRR számítása a korai maximális vérátáramlási sebesség (blood flow velocity – BFV) értéke alapján. B: THRR számítása a korai maximális vagy késői BFV érték alapján.

A multimodális TCD mérési rendszer változói (THRR, CAR-THRR, HR csökkenés, ABP csökkenés, CVR) és az RTB közötti korrelációs analízis eredményeit a 4. táblázat foglalja össze (4. táblázat).

4. táblázat A carotis communis kompressziós teszt (common carotid artery compression test - CCC) által az arteria cerebri mediában kiváltott tranziens hiperémiás válasz a vérátáramlási sebesség (blood flow velocity – BFV) kiindulási értékre való visszatérési idejének (return to baseline - RTB) analízise.

Multimodális TCD mérési rendszer változói	RTB analízis statisztikai próbái	Spearman rho	p-érték
<i>THRR</i>	<i>Spearman korrelációs teszt</i>	-0.44	<0.001
<i>CAR-THRR</i>	<i>Spearman korrelációs teszt</i>	0.21	0.05
HR csökkenés	<i>Mann-Whitney U teszt</i>	N/A	0.56
ABP csökkenés	<i>Mann-Whitney U teszt</i>	N/A	0.31
Csökkent vazoreaktivitás	<i>Mann-Whitney U teszt</i>	N/A	0.007

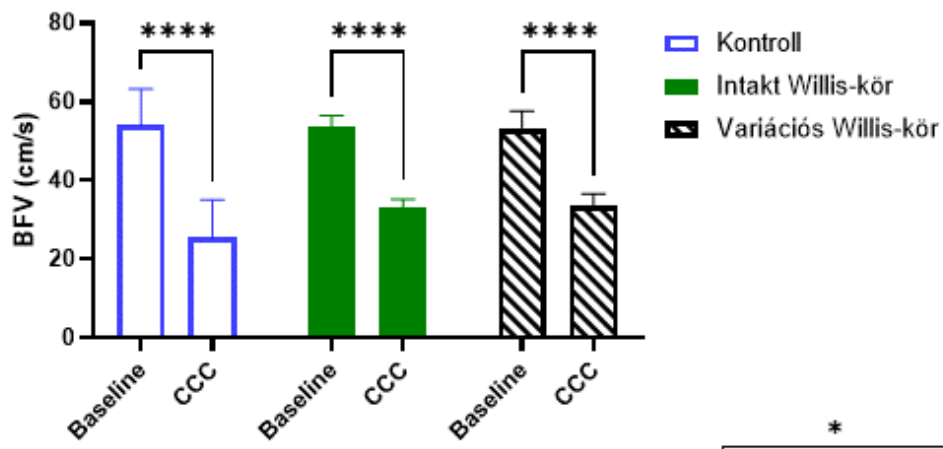
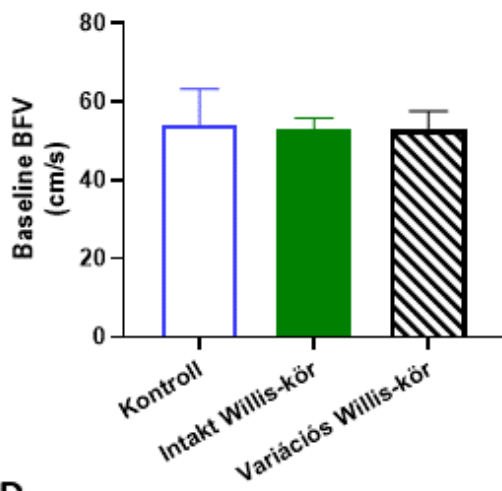
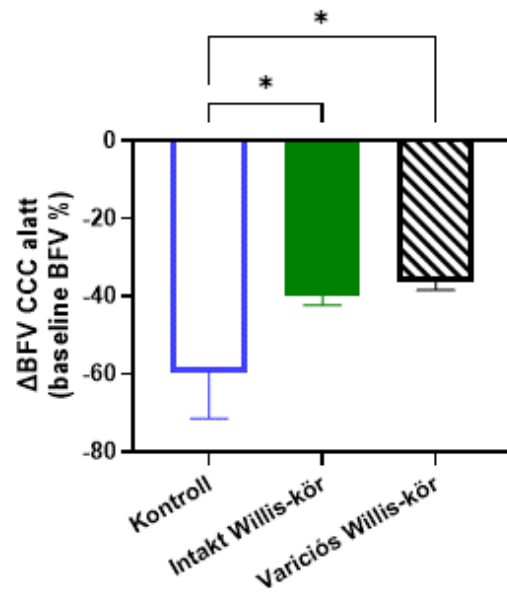
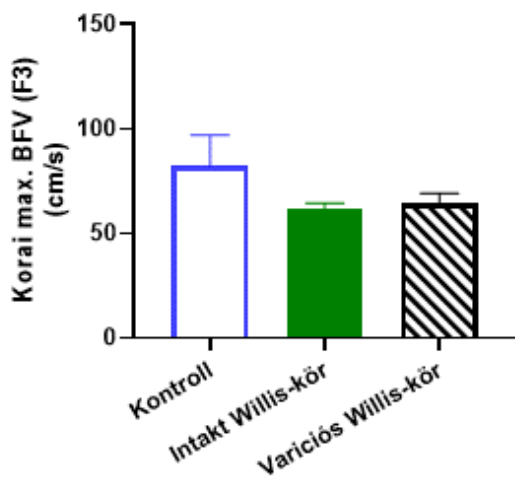
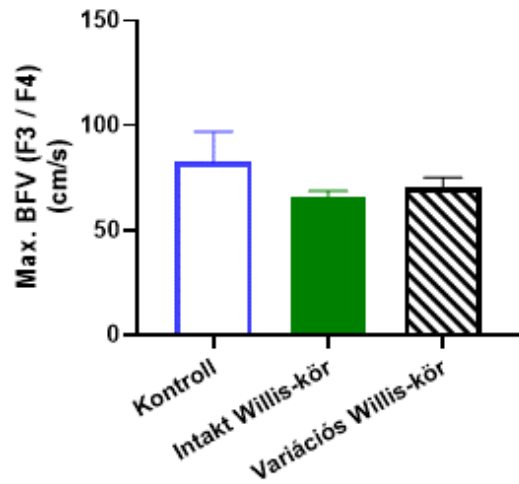
THRR= transient hyperemic response ratio, tranziens hiperémiás válaszarány; CAR-THRR= cerebralis artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány; HR= heart rate, szívfrekvencia; ABP= arterial blood pressure, artériás vérnyomás, TCD= transzkraniális Doppler.

Szignifikáns, negatív korrelációt igazoltunk a THRR, CAR-THRR és RTB között. Szignifikánsan különböztek az RTB értékek a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitású csoportban, amit a THRR érték alapján dichotomizált érték (THRR \geq 10% esetén megtartott CVR; THRR<10% esetén csökkent CVR) szerint elemeztünk. A szívfrekvencia csökkenés és vérnyomás tekintetében szignifikáns összefüggést nem azonosítottunk.

4.1.4 A Willis-kör anatómiai szerkezetének elemzése

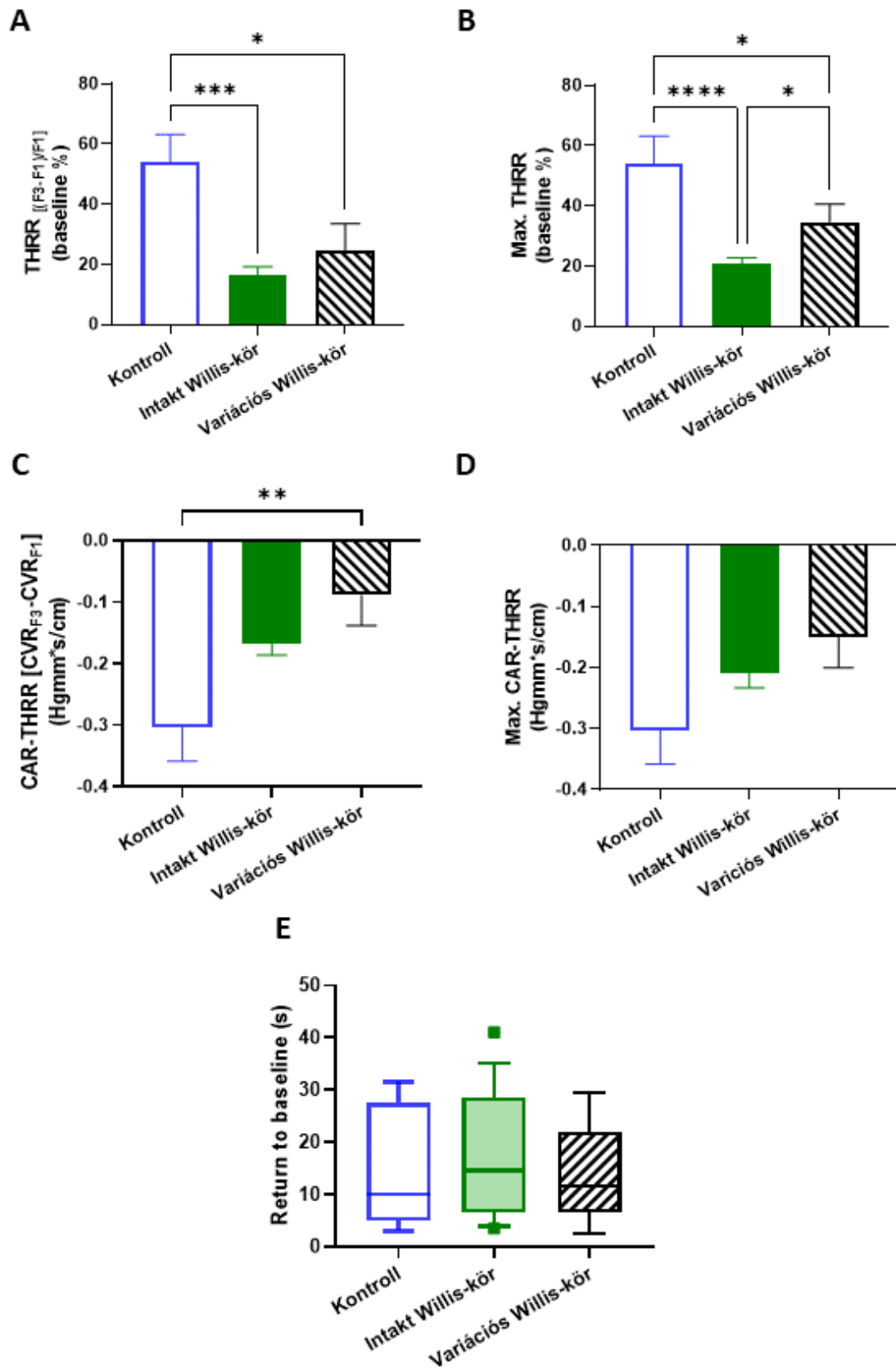
Variációs Willis-kört mutattunk ki CT-angiográfiával 9 (20%) betegnél. A kontroll személyeknél CT-angiográfiás vizsgálat a Willis-köri morfológia leképezésére etikai elvek miatt nem készült, mivel a vizsgálat sugárterheléssel jár. A kontroll személyek eredményei ezáltal nem Willis-köri státuszuk szerint, hanem mint referencia érték szolgáltak az összehasonlítások során a szűkületes betegekhez képest. A CCC teszt egyes áramlási változóit hasonlítottuk össze komplett, variációs Willis-körű ACI szűkületes betegek és kontroll személyek között (**10. ábra**):

- A kompresszió során mindhárom csoportban szignifikáns BFV csökkenés következett be **(10/A ábra)**.
- A baseline BFV értékek statisztikailag nem különböztek a csoportok között **(10/B ábra)**.
- A CCC alatt bekövetkező BFV csökkenés legnagyobb mértékben a kontroll csoportban volt megfigyelhető (kontroll vs. komplett Willis-kör [p=0.03]; kontroll vs. variációs Willis [p=0.03]), azonban a komplett és variációs Willis-köri betegcsoportok között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség **(10/C)**.
- Az F3 (korai max. BFV) és az F4 (késői max. BFV) értékek nem különböztek a csoportok között **(10/D és E ábra)**.

A**B****C****D****E**

10. ábra Az arteria cerebri mediában nyugalmi és a carotis communis kompresszió teszt (CCC teszt) során transzkraniális Dopplerrel regisztrált vérátáramlási sebesség (BFV -blood flow velocity) értékek összehasonlítása kontroll, komplett és variációs Willis-körű arteria carotis interna szűkületes betegekben. A: Kiindulási (baseline) vérátáramlási sebesség (blood flow velocity BFV) és CCC teszt alatti BFV értékek összehasonlítása. Kéttényezős ANOVA Bonferroni post-hoc analízissel. B: Baseline BFV összehasonlítása a csoportok között. C: Maximális BFV csökkenés értékeinek összehasonlítása a CCC alatt. D: F3 (korai maximális BFV emelkedés) értékeinek összehasonlítása. E: A hiperémiás válasz során bekövetkező maximális BFV értékek összehasonlítása maximális BFV értékek (F3 a korai THR és F4 a késői THR típus esetében) összehasonlítása. A B-E panelek elemzését egytényezős ANOVA és Tukey post-hoc vizsgálattal végeztük. Az átlagértékeket és az átlag standard hibáját (standard error of mean – SEM) ábráztuk. A szignifikancia szintek jelölése az alábbiak szerint: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

- A THRR értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportban mind a komplett Willis-köri ($p < 0.01$), mind a variációs Willis-köri betegcsoporthoz ($p = 0.02$) képest **(11/A ábra)**.
- A késői cerebrális artériás rezisztencia változás (CAR-DTHRR) összehasonlításakor szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportok között **(11/D ábra)**.
- A CAR-THRR tekintetében a kontroll csoport és a variációs Willis-köri betegcsoport között találtunk szignifikáns különbséget ($p < 0.01$), a késői THR (DTHR) reakciótípus esetében kalkulált CAR-DTHRR nem különbözött a kontroll és betegcsoportok között CAR-THRR **(11/C és D ábra)**.
- Az RTB tekintetében nem találtunk különbséget a kontroll és a Willis-köri betegcsoportok között **(11/E ábra)**.



11. ábra A carotis communis kompressziós (carotid artery compression - CCC) teszt által kiváltott tranziens hiperémiás választ (transient hyperemic response - THR) jellemző paraméterek összehasonlítása kontroll, komplett és variációs Willis-körű arteria carotis interna szűkületes betegekben. A: A tranziens hiperémiás válaszarány (Transient hyperemic response ratio - THRR) értékeinek összehasonlítása. B: Maximális tranziens hiperémiás válaszarány összehasonlítása (THRR a korai THR csoportban és DTHRR a késői THR (DTHR) típus esetében). C: Cerebrális arteriás rezisztencia index (CAR) összehasonlítása a korai maximális BFV értéke alapján. D: Maximális cerebrális arteriás rezisztencia index (CAR) összehasonlítása (CAR-THRR a korai THR csoportban és CAR-DTHRR a késői THR (DTHR) típus esetében). E: baseline értékre való visszatérésig eltelt idő (return to baseline time – RTB) értékeinek összehasonlítása. Az A-B és E panelek vizsgálata Kruskal-Wallis tesztel és Dunn post-hoc analízissel történt. Az eredmények medián és interkvartilis (box) és az 5-95 percentilis értékei (antenna) ábrázolva. A C-D panelek elemzése egytényezős ANOVA és Tukey post-hoc vizsgálattal történt. Az átlagértékek és az átlag standard hibája (standard error of mean – SEM) ábrázolva. A szignifikancia szintek jelölése az alábbiak szerint: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

4.2 Cerebrális és retinális vérkeringés összefüggéseinek elemzése

A 4. táblázat a második vizsgálati csoport demográfiai és kórelőzményi adatait, az 5. táblázat a TCD és OCTA vizsgálatok alap paramétereinek eredményeit foglalja össze (4. és 5. táblázat).

4. táblázat A második vizsgálati csoport demográfiai és kórelőzményi adatai

Demográfiai adat	Érték
Életkor (átlag±SD) év	69.4 ± 6.8
Nem (nő/férfi)	18/6
Magasvérnyomás (n/%)	24/100
Diabétesz mellitusz (n/%)	7/29
Dohányzás (n/%)	8/33
Kontralaterális ACI steno- okkluzív betegség (n/%)	7/29
Szimptómás ACI stenosis (n/%)	6/25

ACI= a. carotis interna; SD= standard deviáció

5. táblázat Második vizsgálati csoport TCD és OCTA paramétere

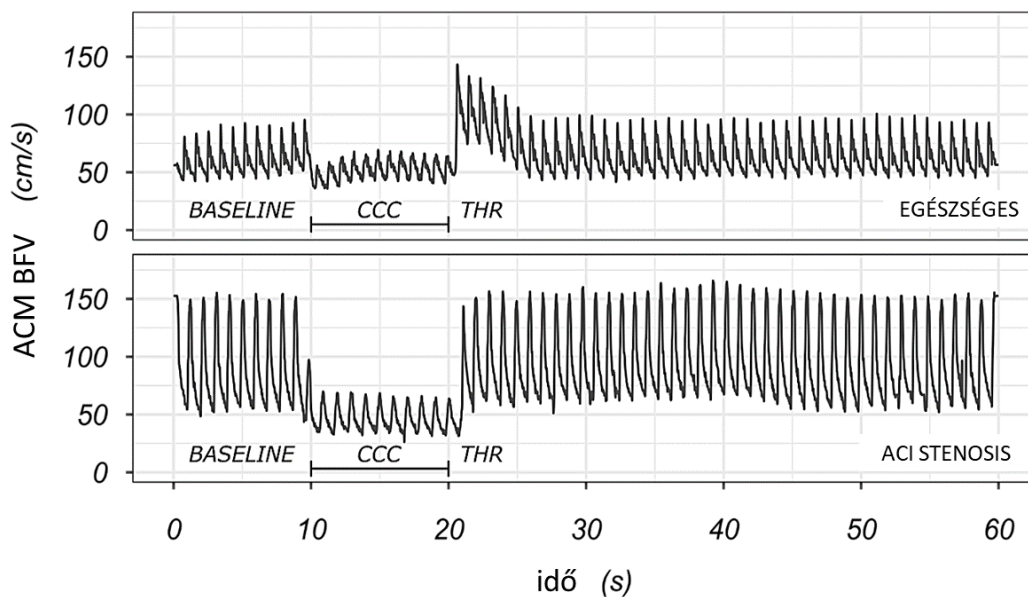
TCD adatok	átlag ± SD (n = 24)
baseline átlag ABP (mmHg)	103.8 ± (18.0)
baseline systolés BFV (cm/s)	82.3 ± (20.1)
baseline átlag BFV (cm/s)	54.1 ± (15.0)
baseline CAR (mm Hg * s * cm ⁻¹)	2.1 ± (0.8)
THRR (-)	0.2 ± (0.2)
CAR-THRR (-)	-0.2 ± (0.1)
OCTA adatok (%)	átlag ± SD (n = 24)
VDPP _{small}	51.2 ± (2.7)
VDPP _{all}	57.7 ± (2.6)
VDP-WI _{small}	48.9 ± (2.9)

VDP-WI _{all}	55.2 ± (2.3)
VDM _{spf}	43.6 ± (4.4)
VDM _{deep}	48.1 ± (3.9)

TCD = transzkraniális Doppler szonográfia; ABP = arterial blood pressure, artériás vérnyomás; BFV = blood flow velocity, vérátáramlási sebesség; CAR = cerebrális artériás rezisztencia; THRR = transient hyperemic response ratio, tranziens hiperémiás válaszarány; CAR-THRR= cerebral arterial resistance transient - hyperemic response ratio, cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány; OCTA = optikai koherencia tomográfia angiográfia; VDM = vessel density, érsűrűség a makula régióban; VDP = vessel density, érsűrűség a papilla régióban; VDPP = vessel density, érsűrűség a peripapilláris régióban; WI = whole image, teljes felvétel; spf = szuperficiális; SD = standard deviáció

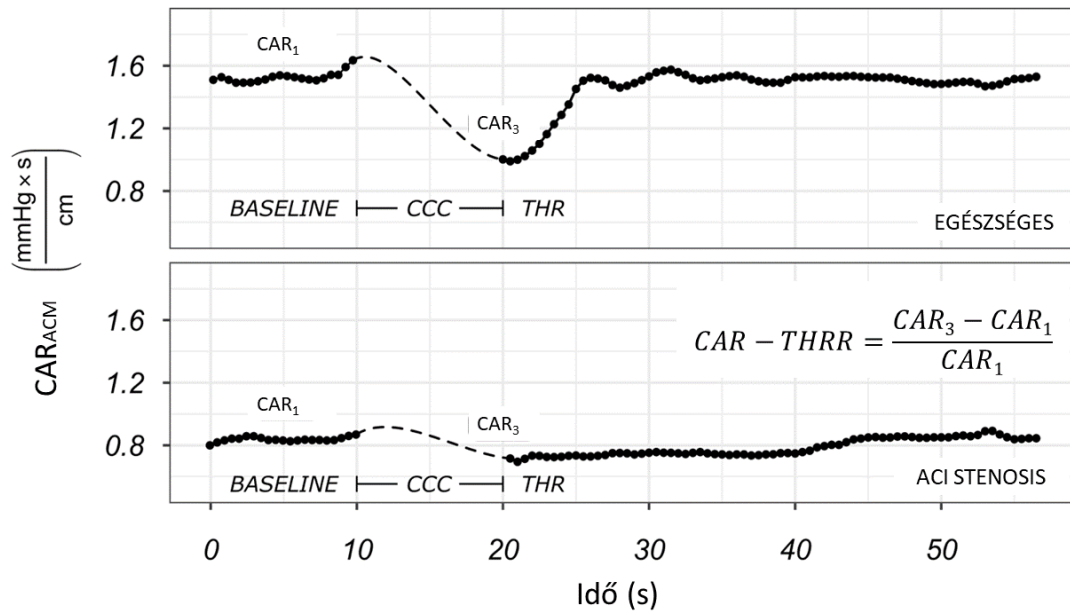
4.2.1 Cerebrális artériás rezisztencia változások

Az életkor szerint illesztett (63.2 ± 7.1 év) kontroll csoportot 5 olyan személy képezte, akiknél ACI ateroszklerózis kizárható volt és major vaszkuláris rizikó faktoruk sem volt ismert (hipertónia, cukorbetegség, dohányzás, obezitás). A CCC teszt által indukált hemodinamikai változásokat ábrázolja a 12. ábra egy egészséges önkéntesnél megtartott cerebrovaszkuláris reaktivitással, ill. egy ACI stenotikus betegnél csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitással (**12. ábra**).



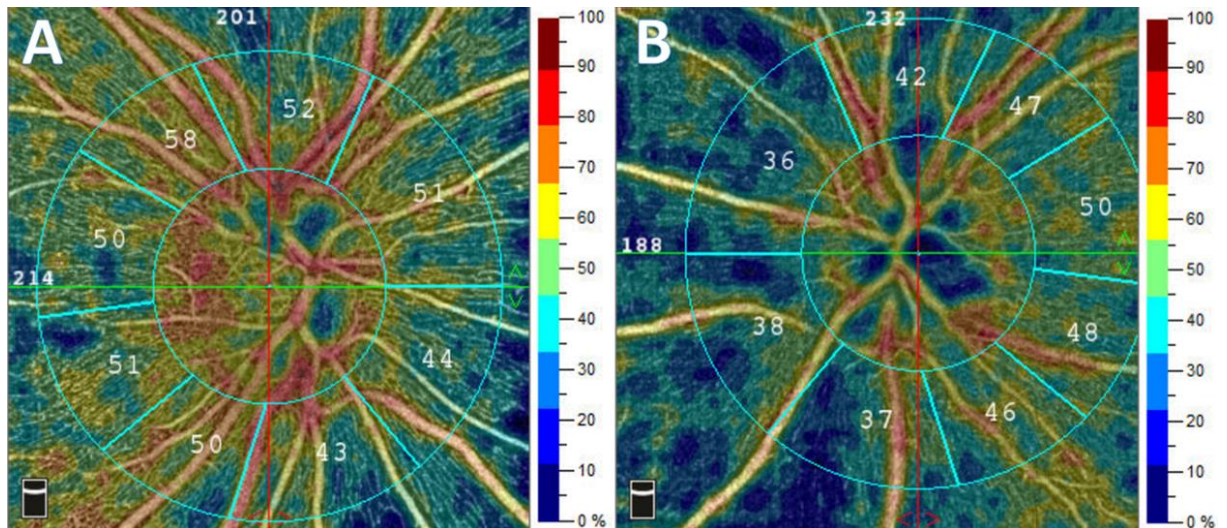
12. ábra Az arteria cerebri médiában (ACM) transzkraniális Dopplerrel (TCD) végzett vérátáramlási sebesség (blood flow velocity – BFV) regisztrátum a carotis communis kompressziós teszt (CCC teszt) által kiváltott tranziens hiperémiás válaszról (THR) egészséges személynél (felső panel) és arteria carotis interna (ACI) szűkületes betegnél (alsó panel).

A 13. ábra mutatja be a cerebrális arteriális rezisztencia változásait az előbb bemutatott egészséges önkéntesnél megtartott cerebrovaszkuláris reaktivitással, ill. ACI stenotikus betegnél csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitással (**13. ábra**).



13. ábra Az arteria cerebri médiában (ACM) transzkraniális Dopplerrel (TCD) végzett vérátáramlási sebesség (blood flow velocity – BFV) és artériás vérnyomás értékekből kalkulált cerebrális artériás rezisztencia (CAR) regisztrátum a carotis communis kompressziós teszt (CCC teszt) által kiváltott tranziens hiperémiás válaszról egészséges személynél (felső panel) és arteria carotis interna (ACI) szűkületes betegnél (alsó panel). A szaggatott vonal a kompresszió alatti feltételezett CAR változást jelöli. A CAR-THRR (cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány) számításának képlete az ábrába beágyazva. CAR_1 = baseline CAR; CAR_3 = felengedést követő CAR.

A kontroll csoport és az ACI szűkületes betegek összehasonlításakor különbséget találtunk a CAR-THRR tekintetében (Mann-Whitney U test, $p=0.045$). A kontroll csoportról OCTA felvételek a jelen tanulmány során nem készültek, munkacsoportunk korábbi vizsgálatainak adatai alapján ACI szűkület mellett csökkent VD-ról számoltak be (67), jelenlegi vizsgálati anyagunkból származó reprezentatív összehasonlító OCTA felvételt ábrázol a 14. ábra egy egészséges önkéntesről és egy súlyos ACI szűkületes betegről (14. ábra).

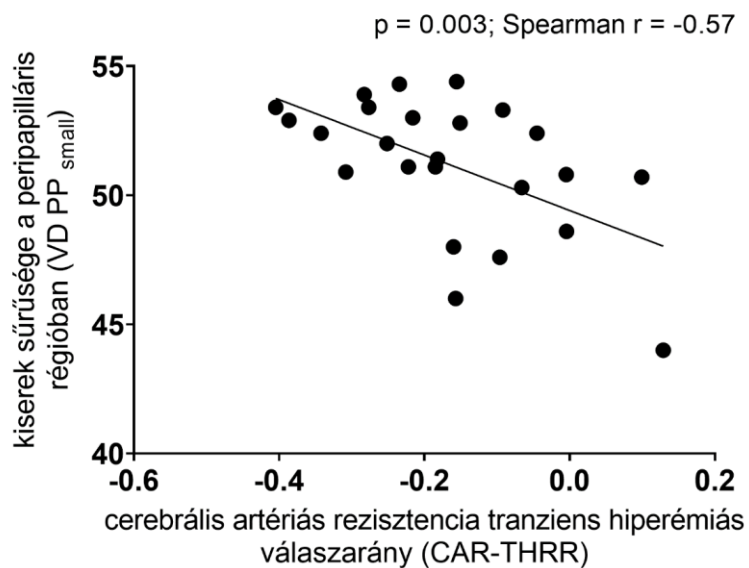


14. ábra Színskódolt optikai koherencia tomográfia angiográfia (OCTA) felvételek egészséges személyről (A) és arteria carotis interna (ACI) szűkületes betegről (B). A jobb oldali színskála az érsűrűség (vessel density – VD) százalékos értékét jelöli.

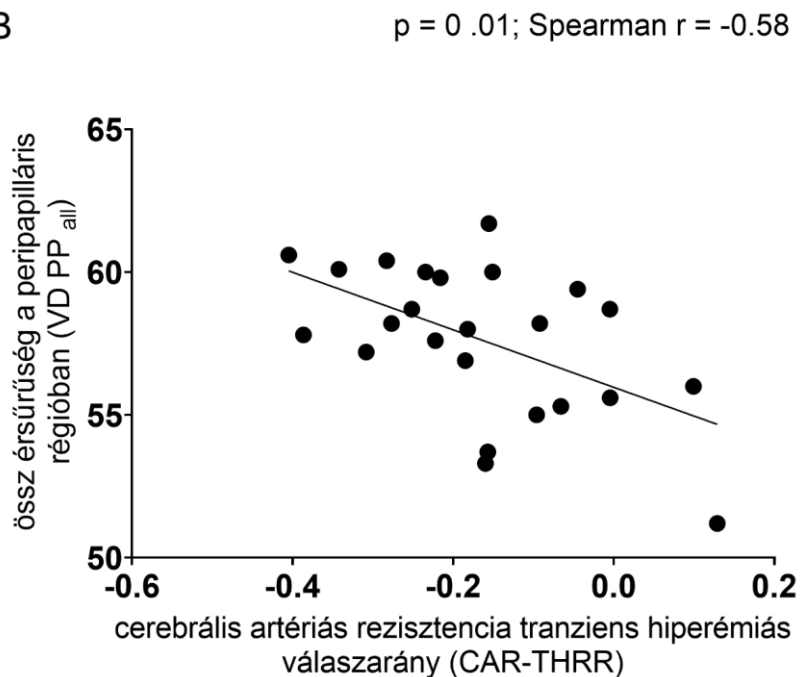
4.2.2 TCD és OCTA paraméterek korrelációja

Szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a CAR-THRR és a peripapilláris régiók érsűrűsége között: $VDPP_{small}$ ($p= 0.003$; Spearman $r= -0.57$) (15/A ábra), valamint a ($VDPP_{all}$) között ($p= 0.01$; Spearman $r= -0.48$) (15/B ábra).

A



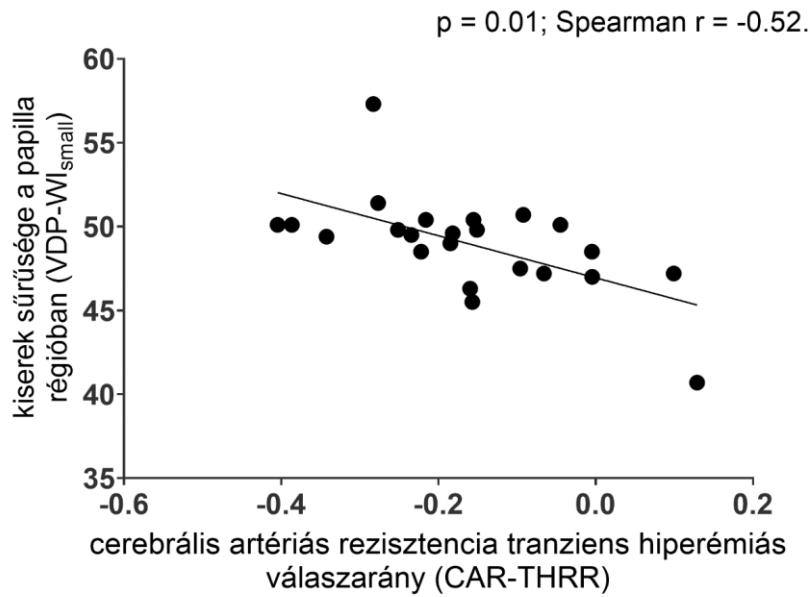
B



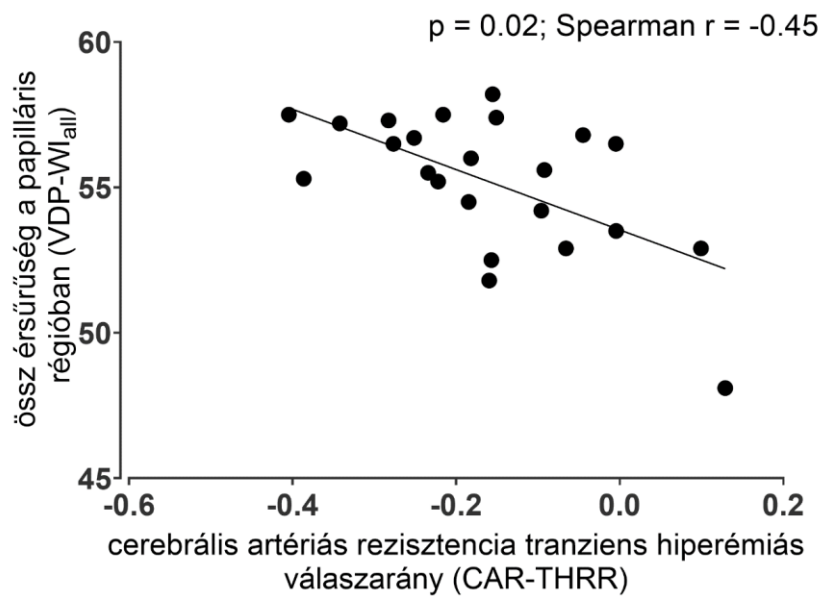
15. ábra Szignifikáns, negatív korreláció a cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány (CAR-THRR) és a peripapilláris régió érsűrűsége (VD PP) között arteria carotis interna szűkületes betegekben. Small= kiserek; all= összes értípus.

Szintén szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a CAR-THRR tekintetében a papilla régiói között: VDP-WI_{small} (Spearman korrelációs teszt, $p=0.01$; Spearman $r = -0.52$) (**16/A ábra**) és a VDP-WI_{all} (Spearman korrelációs teszt, $p=0.02$; Spearman $r = -0.45$) (**16/B ábra**).

A



B



16. ábra Szignifikáns, negatív korreláció a cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány (CAR-THRR) és a papilláris régió érsűrűsége (VDP) között arteria carotis interna szűkületes betegekben. Small= kiserek; all= összes értípus; WI= whole image, teljes felvétel.

A többi vizsgált változók között nem találtunk korrelációt, az eredményeket részletesen a 6. táblázat foglalja össze (**6. táblázat**).

6. táblázat TCD és OCTA változók Spearman korrelációs vizsgálata ACI stenotikus betegeknél

TCD változók	OCTA változók	Spearman R	p érték
CAR-THRR	VDPP _{small}	-0.57	0.003
THRR		0.18	0.39
CAR-THRR	VDPP _{all}	-0.48	0.01
THRR		0.19	0.38
CAR-THRR	VDP-WI _{small}	-0.52	0.01
THRR		0.18	0.37
CAR-THRR	VDP-WI _{all}	-0.45	0.02
THRR		0.20	0.34
CAR-THRR	VDM _{spf}	0.08	0.68
THRR		-0.18	0.40
CAR-THRR	VDM _{deep}	0.18	0.39
THRR		-0.14	0.50

CAR-THRR= cerebrális artériás rezisztencia tranziens hiperémiás válaszarány; VDM= vessel density, érsűrűség a makula régióban; P= papilla; VDPP= vessel density, érsűrűség a peripapilláris régióban; spf=superficial, felszínes; THRR= tranziens hiperémiás válaszarány; VD= vessel density, érsűrűség; WI= whole image, teljes felvétel

5 Megbeszélés

5.1 A CCC teszt komplex elemzése

Az első vizsgálat célkitűzése az arteria carotis interna stenosis cerebrális hemodinamikára gyakorolt hatásának vizsgálata volt szimptomás és aszimptomás betegek körében. Eredményeink igazolták, hogy az ACI ateroszklerózis csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitással asszociált, megerősítve korábbi tanulmányok eredményeit (7, 120, 121). A szimptomás ACI stenotikus betegek körében nagyobb arányban találtunk variációs Willis-kört, amelynek jelentősége lehet a szűkület kedvezőtlenebb klinikai megnyilvánulásában. Hipotézisünkkel ellentétben nem találtunk különbséget a cerebrovaszkuláris reaktivitás és a Willis-köri morfológiai megoszlás tekintetében a szimptomás és aszimptomás betegek között.

5.1.1 A CCC teszt klinikai alkalmazási lehetőségei

A preoperatív komplex cerebrális hemodinamikai felmérésnek lehet relevanciája a sebészeti eljárás megválasztásában. Számos vizsgálati módszer áll rendelkezésre a cerebrovaszkuláris reaktivitás becslésére, beleértve a TCD-rel végzett hiperventilációs tesztet, apnoe tesztet, acetazolamid tesztet és az ún. “thigh cuff” – comb leszorítós tesztet (86, 98, 99, 102, 122).

Hangsúlyozzuk, hogy a CCC teszt az egyetlen olyan funkcionális TCD vizsgálat, amely preoperatív módon modellezi a CEA alatt bekövetkező hemodinamikai változásokat, így jelentősége lehet a carotis rekonstrukciós eljárás megválasztásában. Korábbi kutatások alapján a CCC teszt preoperatív prediktív értéke 66.7% volt a pozitív kimenetelt tekintve, 100% a negatív kimenetelt illetően, 100%-os szenzitivitás és 97.8%-os specificitás jellemezte a CEA alatti shunt használat prediktálásában (123). Visser és mts. nagyobb elemszámú ACI stenotikus betegcsoporton végeztek CCC tesztet, eredményük alapján 60%-os valószínűséggel volt alkalmas az intraoperatív shunthasználat indikálására, azonban megjegyezzük, hogy ez az arány jelentősen növelhető volt további funkcionális TCD tesztek alkalmazásával (103, 123).

5.1.2 A CCC teszt során kialakuló hemodinamikai változások értelmezése

Részletesen elemeztük a CCC teszt alatt az arteria cerebri mediában bekövetkező vérátáramlási-sebesség változásokat. Számos esetben eltérő mintázatot figyeltünk meg az ACI stenotikus betegek alcsoportjában, ahol a BFV emelkedés maximuma a hiperémiás fázisban nem közvetlen a felengedést követően jelentkezett, hanem 5-12 szívciklussal azt követően. Ezt a jelenséget késői tranziens hiperémiás válasznak (delayed transient hyperemic response (DTHR)) neveztük el, amelyet a betegek közel felében (48%) tapasztaltunk. Úgy gondoljuk, hogy ezt a jelenséget több folyamat együttes hatása idézheti elő, úgy, mint nyomás és áramlásindukált vazoregulációk. Mindezek miatt tovább vizsgáltuk, hogy a késői BFV csúcs mutat-e összefüggést más statikus és dinamikus BFV paraméterekkel. A CCC által előidézett BFV maximumokban (korai THRR [F3] és késői DTHRR [F4] között) különbséget nem találtunk, azonban a DTHR csoportban szignifikánsan alacsonyabb korai maximális BFV csúcs (F3) volt mérhető. A DTHRR prolongált maximális BFV-val és megnyúlt RTB-nal járt, mindkét jelenséget a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás markerének tekintjük. A CCC megszüntetését követő azonnali szignifikáns BFV emelkedés magas THRR-t eredményezett, amelyet gyorsan lezajló, valószínűleg áramlásindukált vazokonstriktió követett, amit jellemezni lehet a BFV rendeződés idejével (RTB). Az RTB-t tehát a konstriktív vazoreaktivitás jellemzésére alkalmas változónak tartjuk. Feltételezésünket alátámasztani látszik, hogy a korrelációs analízis szerint a prolongált RTB, amelyet a késleltetett vagy hiányzó hiperémia tükrözött, a csökkent dilatatív cerebrovaszkuláris reaktivitással volt asszociált. A másik lehetséges magyarázat, hogy míg a kisebb BFV emelkedés csökkent dilatációs cerebrovaszkuláris reaktivitásra utal, a prolongált RTB kompenzációt jelez, elhúzódó, de a szöveti igényeket mégis kielégítő hiperémiás mechanizmust a CCC által kiváltott hipoperfúzióra adott válaszként. Mivel a csökkent dilatációs cerebrovaszkuláris reaktivitás a prolongált RTB-vel mutatott szoros összefüggést, felvetjük az RTB potenciális jelentőségét a beszűkült cerebrovaszkuláris reaktivitás igazolásában és használhatóságát a vazoreaktivitás kvantifikálásában.

5.1.3 A CCC teszt és a kardiovaszkuláris autonóm szabályozás kapcsolata

A CCC vizsgálatok során a betegek több, mint felében regisztráltunk csökkenést mind az artériás vérnyomásban, mind a szívfrekvenciában. A jelenség károsodott agyi nyomás autoregulációt feltételezve eredményezhet leszorítás utáni alacsonyabb THRR értéket, elhúzódó normalizálódása pedig késői növekedést idézhet elő a BFV-ben, előidézve a DTHR jelenség létrejöttét. Megtartott nyomás autoreguláció esetén a vérnyomás csökkenése valószínűleg nem akadályozza meg a szabályos THR reakciót, a vazoreaktivitás beszűkülése esetén viszont a BFV már nem független a vérnyomás megváltozásától, súlyos esetben passzívan követi azt. Amennyiben tehát a vérnyomásváltozások egyre nagyobb mértékben határozzák meg az agyi keringési változásokat, a THRR értéke progresszíven csökken és a késői THR (DTHR) reakciótípus jelenik meg a vérnyomás elhúzódó rendeződésével, növekedésével párhuzamosan.

A számítások során tekintetbe vettük az artériás áramlási rezisztenciát, amelyet az artériás vérnyomás/MCA BFV hányadosával fejeztünk ki és cerebrális artériás rezisztenciának neveztünk (CAR). A CCC-t követően a CAR értéke a maximális cerebrális vazodilatációt reflektálva a baseline értékhez képest alacsonyabb értékű, jelezve a dilatatív autoregulációs kapacitást. A CAR adatok a jelen vizsgálatban szignifikánsan csökkent autoregulációs kapacitást igazoltak a DTHR csoportban. A rezisztencia változása kifejezi a párhuzamosan bekövetkező és a károsodott agyi autoreguláció miatt nem elhanyagolható jelentőségű szisztémás vérnyomásváltozásokat, így az agyi vazoreaktivitás értékelésének komplexebb és hitelesebb jellemzője.

A megfigyelt kóros szívfrekvencia és artériás vérnyomásváltozások a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer diszregulációjára, a baroreflex érzékenység csökkenésére utaltak. Az artériás vérnyomás szabályozásában meghatározó a carotis sinusban elhelyezkedő baroreceptorok tevékenysége. A receptorok érzékelik a vérnyomásváltozás hatására módosult érfalfeszülést, és erről jelzést adnak a medulla oblongata vazomotoros központjába, biztosítva a baroreflex afferenciáját. Ateroszklerózisban az ACI fala merevvé válik és a jelentősen csökkent rugalmasság rontja a mechanikai ingerek baroreceptorra való transzdukcióját, afferens jellegű baroreflex diszfunkciót eredményezve (124, 125). A vizsgált betegek csökkent receptorérzékenységének magyarázata lehet tehát, hogy ateroszklerózisuk következtében

károsodott érfali disztenzibilitásuk kardiovaszkuláris autonóm zavart idézett elő (126, 127).

Korábbi kutatások is igazolták az autonóm idegrendszeri diszfunkció magasabb prevalenciáját ACI ateroszklerózisban, amely magasabb mortalitással járt a cerebrovaszkuláris betegek körében (128, 129). Az említett vizsgálatok tapasztalatai összhangban vannak a jelen vizsgálat eredményeivel és megerősítik a szisztémás artériás vérnyomás monitorozásának jelentőségét és szükségességét a cerebrovaszkuláris reaktivitás elemzésekor.

5.1.4 A tranziens hiperémiás válasz időtartamának potenciális klinikai jelentősége

A korábbi tanulmányok eredményei alapján használt THRR mutató a cerebrális kiserek dilatációs kapacitásán alapul. Ennek alapja, hogy a kompresszió miatt létrejött hipoperfúzió miatt a rezisztencia erek dilatálnak, minél kifejezettebb a dilatáció, azaz a dilatációs reaktivitás, annál magasabb BFV értéket regisztrálunk a felengedéskor TCD-rel. Ezzel szemben az általunk definiált RTB mutató a dilatációval ellentétes reakciót, a konstriktív választ jellemző paraméter. Az RTB tehát a tranziens hiperémiás válasz konstriktív komponensének mechanizmusát jellemzi. A THRR értékével talált szignifikáns negatív korreláció és a DTHR csoportot jellemző szignifikánsan hosszabb reakció idő (RTB) alapján vetjük fel az RTB jelentőségét a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás jelzésében ACI stenotikus betegek körében.

Lényeges tényező az életkor (öregedés) negatív hatása, mely megnyilvánul mind a cerebrális mikrocirkuláció, mind a kardiovaszkuláris autonóm szabályozás esetében, ami valószínűleg hozzájárult a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitáshoz és az agyi vérátáramlás diszregulációjához. Az ateroszklerózissal kísért cerebrovaszkuláris öregedés celluláris és molekuláris mechanizmusai többértékűek. Magukba foglalják a kalcium jelátviteli út diszregulációját és a miogén diszfunkciót a simaizomsejtekben, az endotél diszfunkciót, az extracelluláris mátrix változásait, a gyulladós érfalstatuszt, a strukturális átépülést (remodeling), és a cerebrális mikroerek számának csökkenését (25, 27, 28, 94, 130-135).

5.1.5 A tranziens hiperémiás válasz és az anasztomózis keringés aktivációja

A Willis-kör alapvető jelentőségű kapcsolati rendszer, amely összeköti az agy vérellátását biztosító két pár nagyartéria ágait, szükség esetén így biztosítva a megfelelő szöveti perfúziót a proximális supraaortikus nagyerek okkluzív betegségeiben. Az arteria carotis interna súlyos ateroszklerotikus szűkületében az érintett félteke megfelelő vérellátásának biztosításában a Willis-kör megfelelő kapcsolatok esetén az ellenoldali carotis és a vertebrobasilaris rendszer felől egyaránt alternatív útvonalat biztosít a szöveti perfúzió stabilizálásához. Az anasztomózis keringés bizonyosan mérsékli az iszkémiával magyarázható kognitív diszfunkció progresszióját, hatékonyan csökkenti a kockázatát és a súlyosságát az ACI területi agyi iszkémiáknak. Vizsgálatunkban nagyobb arányban találtunk variációs Willis-kört a szimptomás ACI szűkületes alcsoportban az aszimptomásokhoz képest. Ez az eredmény egyezik korábbi vizsgálatok eredményeivel, amelyekben hiányzó vagy hipopláziás Willis-köri morfológiájú szimptomás ACI szűkületes betegek nagyobb prevalenciáját mutatták ki. (45, 97, 136-138). A cerebrovaszkuláris betegek körében a variációs Willis-kör átlagos prevalenciája 45-82%-ra tehető (139, 140). Az ACI szűkületes betegeken végzett felmérések még magasabb, 81-97%-os prevalenciát találtak (46). A Willis-kör variációi hatással lehetnek a tranziens hiperémiás válasznak mind az idő, mind az amplitúdó jellemzőire és a CCC alatt kialakult reziduális azonosoldali ACM áramlásra. Meglepő módon nem találtunk szignifikáns eltérést a THR különböző változói tekintetében a teljes és a variációs Willis-köri morfológiájú betegek összehasonlításakor, habár megfigyeltünk különbséget a DTHR értékekben a két csoport között. Eredményeink szerint az ACI szűkületes betegeknek komplett Willis-körrel alacsonyabb maximális THRR értékük volt a hiányos Willis-körűekhez képest. Ez az adat arra utalhat, hogy a komplett Willis-kör az interhemispherikus anasztomózis véráramlás által intenzívebb reziduális ACM áramlást biztosítva kisebb mértékű vazodilatációs választ eredményezett, amelyet az alacsonyabb THRR tükrözött. Habár az egzakt mechanizmusa ennek a kompenzációnak nem tisztázott, lehetséges, hogy az intakt Willis-kör, mint effektív anasztomózis rendszer fokozza az ellenoldali carotis és/vagy vertebrobasilaris áramlást a szűkület oldali ACM hipoperfúzió esetén, ebben az esetben az ellenoldalon magasabb nyomás és azonosoldali csökkent a rezisztencia viszonyok alakulnak ki, ami a communicans kapcsolatokon keresztüli áramlást fokozza és biztosítja az optimális agyi perfúziót a szűkület oldalán is.

További vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy ezek a hipotézisek helytállóak-e, és tisztázni szükséges az eredmények klinikai alkalmazhatóságát. Azonban fel kell vessük, hogy a talált eredmény a variációs Willis-köri csoporton belüli heterogenitásnak és a viszonylag alacsony elemszámnak is betudható. A Willis-kör anasztomózis-kapacitását vizsgáló tanulmányok gyakran hangsúlyozzák az elülső félkör jelentőségét, mások a posterior kapcsolatok nagyobb kompenzációs kapacitására hívják fel a figyelmet (141, 142). Vizsgálatunkban nem elemeztük az anterior Willis-kört szeparáltan, és a kontralaterális szteno-okkluzív ACI szintén módosító faktor lehetett. Lehetséges, hogy a vizsgálati csoportunk több, különböző fokban károsodott Willis-körü alcsoportra osztható, ami befolyásolhatja a vizsgálat eredményének kimenetelét. További vizsgálatok szükségesek nagyobb elemszámmal és homogénebb betegcsoportokkal az eredmények validálására. A cerebrális hemodinamika még részletesebb elemzéséhez biztosan hozzátartozik a szekunder anasztomózisok kapacitásának felmérése, beleértve a leptomeningeális és extra-intrakranialis anasztomózisokat (143).

5.2 Cerebrális és retinális vérkeringés összefüggéseinek elemzése

A második vizsgálatunkban igazoltuk az ACI stenossissal járó 1) jelentősen csökkent a cerebrovaszkuláris válaszkészséget CCC teszt eredményei alapján, 2) a csökkent a retinális érsűrűséget és 3) a szoros korreláció fennállását a cerebrovaszkuláris reaktivitás és a retinális vaszkuláris változók között. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy hasonló patomechanizmus vezet az ateroszklerotikus cerebrális és retinális vaszkuláris változásokhoz, amelyet első alkalommal vizsgáltunk ACI stenotikus betegcsoportban TCD és OCTA modalitások alkalmazásával. A retinális mikrovaszkuláris rendszer egyedi lehetőséget biztosít a cerebrális kisérbetegségek és a vaszkuláris kognitív hanyatlás patogenezisének tanulmányozására, mivel a cerebrális és retinális keringés anatómiai, élettani és fejlődéstani hasonlóságokat mutat, így feltételezhető, hogy a patológias mikrovaszkuláris folyamatok is hasonlóak, így a retinális érrendszer vizsgálata potenciálisan felhasználható lehet az ACI stenosis következtében kialakult cerebrális keringési változások non-invazív követésére (57, 67).

5.2.1 A csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás hemodinamikai alapja

A hipotézis teszteléséhez a non-invazív transzkraniális Doppler (TCD) technikát alkalmaztuk, melynek ismert kiváló időbeli szenzitivitása (69, 70, 144, 145) az a. cerebri mediában végbemenő áramlási sebességváltozások különböző állapotokban való követésére. (144, 146) Mivel a vazoaktív stimulus alkalmazásakor sem a TCD szonda pozíciója, sem pedig az ACM érátmérő nem változik, az áramlási sebesség növekedése arányos a cerebrális véráramlás változásával. (147) Korábbi tanulmányok bizonyították, hogy az áramlási sebesség spektrum maximumára illesztett burkológörbe részletes elemzése a Doppler-frekvenciaeltolódás értékéből képzett gyors Fourier-transzformáció (alak, áramlási irány, átlagsebesség) után alkalmas a hemodinamikai változások, így cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) elemzésére és számszerűsítésére. (92, 145, 148)

A CCC teszt dinamikus autoregulációs tesztnek tekinthető, mivel rövid időn belül jelentős vérnyomás és BFV változások mennek végbe. Vizsgálatunkban nem találtunk szoros korrelációt a BFV index (THRR) és a retinális érsűrűség között, de a CCC teszttel meghatározható CAR-THRR változó alkalmazásakor erős és szignifikáns összefüggést mutattunk ki. Fiziológiásan a CAR értéke a CCC tesztet követően alacsonyabb a kiindulási értéknél a maximális vazodilatáció következtében, így a CAR-THRR értéke negatív.

A cerebrovaszkuláris reaktivitást komplexen vizsgáló tesztek közül több esetben hangsúlyozzák az artériás vérnyomás figyelembevételét. (104, 105, 149, 150) Míg THRR csupán az MCA BFV változásokon alapul, addig a CAR-THRR figyelembe veszi a szimultán artériás vérnyomásváltozásokat is. Ezek alapján a cerebrális artériás rezisztenciaváltozással az ACM-ben a manuálisan indukált hipoperfúzió (CCC) után a cerebrovaszkuláris reaktivitás precízebben adható meg. A rezisztencia számítás előnye tehát, hogy tekintetbe veszi a szisztémás vérnyomásváltozásokat is.

5.2.2 A regionális különbségek jelentősége a retinális keringésben

A jelen vizsgálatban szoros összefüggést találtunk a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás és az azonos oldali retina hipoperfundált papilláris és peripapilláris régiói között, míg a makuláris régióval ugyanez az összefüggés nem volt igazolható. Ennek magyarázatát abban látjuk, hogy az anatómiai vérellátás és a regulációs mechanizmusok

különböznek az egyes intraokuláris régiók között. (47, 49) A szem artériás vérellátását az ACI biztosítja az a. ophthalmica ágrendszerével. Az a. centralis retinae adja a retina mélyebb rétegeinek vérellátását. A retinális pigmentepithéliumot, a retina külső rétegeit illetve az orbita képleteit a rövid és hosszú posterior, valamint az anterior ciliáris artériák perfundálják. A rövid posterior ciliáris artériák terminálisokra oszlanak, létrehozva a choroidea sűrű külső rétegét. (47, 49)

A retina idegsejtjeinek eloszlása különbözik a retina rétegeiben és az egyes okuláris topográfiai régiókon belül is, így az intraretinális oxihemoglobineloszlás és oxigénextrakció, ezáltal az érsűrűség jelentős heterogenitása figyelhető meg humán és állatkísérletes modellekben. (52, 151)

A makula széli részeinek vérellátásában az a. centralis retinae ágai meghatározóak, a makulának a fovea területén avaszkuláris zónája van. (51) A makula vérkeringését a magas metabolikus aktivitása következtében elsősorban lokális mechanizmusok regulálják. (53, 66) Ezzel ellentétben a peripapilláris keringést a choroidea biztosítja. (110) Korábbi tanulmányok rámutattak, hogy a choroidealis keringési regulációban nem a lokális metabolikus regulációs mechanizmusok a meghatározók. (152, 153) A choroidea gazdagon innervált, így a neurális kontroll mechanizmusok tűnnek a legjelentősebb regulációs tényezőnek. (60) A papilla vérellátását a rövid ciliáris posterior rendszer által létrehozott peripapilláris choroidea és recurrens choroidealis artériák biztosítják. Regulációja, hasonlóan a papilláris régióhoz, főként neuronális mechanizmusokon alapul, a kémiai reguláció szabályozó faktorai, köztük az oxigén tenzió, a choroidea vérátáramlására minimális hatást fejtenek ki (61, 154).

Több eredményünk konzisztens a korábbi irodalmi adatokkal. Zhang és mts. az OCT és TCD eljárások korrelációját vizsgálták iszkémiás és vérzéses stroke betegek körében. Hasonlóan szignifikáns, pozitív korrelációt találtak a baseline ACM áramlási sebességértékek és a retinális érsűrűség között. A TCD vizsgálathoz funkcionális tesztet nem alkalmaztak (155). Bettermann és mts. a retinális vazoreaktivitást vizsgálták iszkémiás fehérállományi károsodású betegek körében magas frekvenciájú villanófény stimulációs OCT technikával. Vizsgálatukban a strukturális mikrovaszkuláris károsodás arányos volt a funkcionális károsodással, (56) mértéke korrelált az apnoe teszt alapján becsült cerebrovaszkuláris reaktivitással (13). A vizsgálatuk klinikai értékét növeli, hogy két funkcionális tesztet kombináltak, megjegyezzük, hogy ezek a módszerek még nem

része a mindennapi betegellátásnak (56, 156). Hasonlóan eredményeinkhez, korrelációt találtak az ACM BFV értékek és a retinális érkaliber variabilitás között intrakraniális stenosisos betegek körében a félautomata komputer asszisztált OCT program (Singapore I Vessel Assessment) segítségével (157). Liu és mts. ACI szűkületes betegek körében OCTA-val vizsgálták a retina különböző rétegeinek érdenzitását, az agyi hemodinamika változásainak leképezésére CT perfúziót alkalmaztak. A szerzők megjegyzik, hogy bár a CT perfúzió hasznos eszköz lehet a cerebrovaszkuláris reaktivitás becslésére, hátránya, hogy időigényes, költséges, sugárveszélyt jelent és kontrasztanyag felhasználását igényli. A jelen vizsgálathoz hasonlóan szignifikáns korrelációt találtak a retinális érdenzítés és az agyi reaktivitás között(158).

5.2.3 Az OCTA alkalmazási lehetősége ACI stenosisban és más betegségekben

Az OCTA alkalmas a retinális vaszkuláris hálózat nagy pontosságú ábrázolására (113, 116, 159). Az OCTA vizsgálóeljárás elvi alapja a mozgáskontraszt fenomén, a mozgó struktúrák – vörösvértetek- pozíciója folyamatosan változik a retinális érhálózat rétegeiben, azonban ilyen változás nem következik be a szegényesen perfundált vagy érmentes területeken (106). Az OCTA gyors és könnyen reprodukálható vizsgálóeljárás, kvalitatív és kvantitatív eredményeket ad a retina különböző mikrocirkulációs régióiról a vörösvértetek mozgása alapján (114).

Vizsgálatunk translációs jellegű, azaz egy jól meghatározott betegcsoportban alkalmaztunk a klinikumban elfogadott, de rutinszerűen nem alkalmazott, így kísérleti eszköznek számító kiegészítő, multimodális – vérnyomás és szívfrekvencia monitorozást. A jelen tanulmány eredményei felvetik az OCTA és a multimodális TCD alkalmazhatóságát ACI stenotikus betegek rizikóbecslésében.

További potenciális klinikai haszna lehet vizsgálati eredményünknek, hogy a két vizsgálóeljárás bizonyos esetben, akár helyettesítheti egymást. Technikai korlátok esetén, pl. amikor TCD elvégzése kivitelezhetetlen az inszonációs ablak hiánya miatt, úgy az OCTA által információt kaphatunk az agyi mikrovaszkulátúra funkcionális állapotáról.

További értéke az OCTA technikának, hogy alkalmasnak találták a retinális keringési változások monitorozására, továbbá az ACI szűkületes betegek körében jelentőségét az adja, hogy több közlemény számol be az ACI revaszkularizációt követő

szignifikáns érdenzítás javulásról nem csak az operált, hanem az ellenkező oldalon is (67, 160-163). Számos tanulmány az ACI stenosisban szenvedő betegek szemészeti vérkeringési paramétereinek romlását találta egészséges egyénekhez képest, és különbséget mutattak ki az egyoldali carotis szűkületben szenvedő betegek két retinája között is (164-167).

A cerebrovaszkuláris reaktivitás és a retinális érsűrűség közötti korrelációnak lehet az ACI szűkületes betegeken túl más betegségben vagy betegcsoportban is jelentősége, amelynek alapja, hogy a cerebrális és retinális keringés hasonló anatómiai, élettani és fejlődéstani jellemzőket mutatnak. Az ACI stenosis mellett feltételezhető, hogy a részletezett összefüggések más cerebrovaszkuláris betegcsoportokban, mint a nem ACI stenosishoz köthető iszkémiás stroke, a kisérbetegség, illetve kognitív hanyatlásban szenvedő betegek körében, különösen vaszkuláris demenciában és egyéb ritkább hereditér vaszkulopátiát okozó stroke szindrómákban is lehet későbbiekben klinikai jelentősége. Az agyi iszkémia kockázata jelentősen fokozott a cerebrális mikrovaszkulátúra károsodásakor, ez lehet az alapja a retinális keringés monitorozása által nyert információ klinikai jelentőségének. Wang és mts. 2023-ban közölt irodalmi áttekintő kéziratukban a retinális mikrovaszkulátúra, mint cerebrovaszkuláris betegségekre vonatkozó biomarker jelentőségét vetik fel és az erre vonatkozó betegcsoportokból származó (iszkémiás stroke, ACI stenosis, kognitív deficit és ritka stroke szindrómák) vizsgálati eredményeit összegzik (168). Chiara és munkatársai minimal cognitive impairment (MCI) betegeknél találtak szignifikánsan csökkent VD-t kontroll csoporthoz képest (169), hasonlóan Marquie és munkacsoportja számolt be MCI-Va (vaszkuláris) betegeknél mért alacsonyabb VD értékekről (170). Ritka stroke szindrómákra [CADASIL (171), Moya-moya vasculopathia (172)] vonatkozó közlemények adatai is rendelkezésre állnak, melyeknél korrelációt találtak a retinális mikrovaszkuláris alterációk és a kórképek súlyossága között.

5.2.4 A vizsgálat erősségei

A vizsgálatunk értékének tartjuk, hogy elsőként vizsgáltunk ACI stenotikus betegeket kombináltan funkcionális TCD és OCTA módszerekkel. További érték a TCD metodika multimodális jellege, mely a folyamatos BFV változásokkal egyidőben a vérnyomásváltozásokat is tekintetbe veszi, a stimulusok során bekövetkezett jelentős

változások arányából pontosabb hemodinamikai karakterizálás lehetséges. Hangsúlyozzuk, hogy a tanulmányban alkalmazott két, relatíve könnyen kivitelezhető, és hozzáférhető non-invazív modalitás (TCD és OCTA) eredményeit hasonlítottuk össze. A nemzetközi irányelvekben jelenleg az ACI szűkület százalékos értéke és a klinikai kórlefolyás határozza meg a kezelési stratégiát (13), konszenzus a cerebrális iszkémia kockázatát növelő további tényezők becslésére még nem született. A tárgyalt két non-invazív modalitás (TCD és OCTA) kombinált alkalmazása egyik eleme lehet a későbbiekben a magas iszkémiás kockázatú ACI stenotikus betegek azonosításában a mindennapi klinikai gyakorlatban is.

5.3 Limitációk

Limitációnak kell tekintenünk a relatív alacsony elemszámot és a szelektív betegbeválasztást. Megjegyezzük azonban, hogy a beválogatott betegek száma hasonló a TCD-rel végzett korábbi vizsgálatok elemszámához (99, 100, 122, 173). Törekedtünk a szimptomás és aszimptomás betegek azonos arányú beválasztására, azonban egyenlőtlenség volt a betegcsoportok között ebben a tekintetben is férfi dominanciával. A betegek harmadának vizsgálatát kényszerűen mellőznünk kellett a nem megfelelő inszonációs ablak és/vagy más kizárási kritériumok miatt, ami az eredményeket torzíthatja. A mérési módszerhez szükséges temporális inszonációs ablakra hatással vannak az életkori csontszerkezeti elváltozások, amint az az irodalomból is ismert (144). A jelen vizsgálatban monitorozásra nem megfelelő inszonációs ablak nagyobb arányát a betegcsoport magasabb életkori átlaga magyarázhatja a technikai szempontból szigorú TCD protokoll mellett. A vizsgálati módszer operátor függő, hiszen mind a TCD vizsgálat, mind a CCC teszt gyakorlatot kíván a megfelelő kivitelezés és interpretálás szempontjából. TCD-rel a vérátáramlási sebességet a cerebrális nagyartériákban lehet mérni, mely nem reprezentálja a kiserekben fellépő regionális áramlási különbségeket.

A betegbiztonság elsődleges szempont, kedvező tapasztalatunk, hogy a betegek egyikénél sem jelentkezett adverz esemény a tesztek alatt. A kontroll csoport Willis-köri státuszáról információ nem állt rendelkezésre, a kontroll csoport tagjait CT-angiográfias vizsgálatnak nem vetettük alá. A Willis-köri csoportok kontrollcsoporttal történő összehasonlítására azonos modalitással készült vizsgálat, pl.: TOF-MRA alkalmazásával lehet a későbbi vizsgálatok során összehasonlítást végezni. A jelen vizsgálatban tárgyalt

új indexek még nem alkalmazottak a klinikumban, amely indokolja további vizsgálatok tervezését.

Mind az OCTA, mind a TCD vizsgálóeljárásoknak ismertek a technikai limitációi, (69, 71, 112, 113, 116, 145) ugyanakkor ez előnynek és egyedinek is tartható, mert a vizsgálatunkhoz két igen specifikus, non-invazív technikát alkalmaztunk ugyanazokon a betegeken, így az egyik módszer kivitelezhetetlenségének esetén a másik helyettesítő értékkel bírhat. További 17% százalékát a tervezett betegeknek azért veszítettük el, mert nem vállalták az ezzel járó hosszabb kórházi tartózkodást, ugyanis a vizsgálati periódus jelentős része a COVID-19 pandémia idejére esett. Ezen tények összessége tovább redukálta a potenciálisan vizsgálatra alkalmas betegek számát.

6 Következtetés

Vizsgálatunkban korábbi tanulmányok eredményeivel összhangban csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást, csökkent retinális érdenzitást és a szimptómás betegek körében magasabb arányú variációs Willis-kört találtunk ateroszklerotikus ACI szűkületes betegcsoportban. Hipotézisünkkel ellentétben a Willis-köri anatómiai variációk és a cerebrovaszkuláris reaktivitás nem mutatott kapcsolatot a jelen vizsgálati csoportban. A CCC teszt által kiváltott tranzienst hiperémiás válasz komplex értékelésekor az a. cerebri media vérátáramlási értékeit, rezisztenciaváltozásait, a szisztémás vérnyomás és szívfrekvenciaváltozásokat együttesen elemeztük. A retinális érdenzítés meghatározását OCTA modalitással mértük fel és vetettük össze a TCD-rel meghatározott cerebrovaszkuláris reaktivitási eredményekkel, így elsőként kombinálva a két vizsgálóeljárást ateroszklerotikus ACI szűkületes betegek körében.

A jelen tanulmány alapján eredeti megfigyeléseink és megállapításaink:

- a késői tranzienst hiperémiás válasz (delayed transient hyperemic response – DTHR), a kiindulási értékre való visszatérési (returne to baseline - RTB) idő és a cerebrális artériás rezisztencia tranzienst hiperémiás válasz arány (cerebral arterial transient hyperemic response ratio – CAR-THRR) jelenségeit részletesen leírtuk, elemeztük és értelmeztük.
- a DTHR, RTB és CAR-THRR indexeket alkalmasnak találtuk a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás kimutatására
- szoros korrelációt találtunk a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás és a retinális érsűrűség között.

Az idős ACI stenotikus betegek további prospektív, utánkövetéses vizsgálataira van szükség a CCC teszttel meghatározott indexek klinikai alkalmazhatóságának megítélésére és a releváns klinikai kimenetel felmérésére. Eredményeink további transzlációs és klinikai jelentősége a két diagnosztikus (TCD és OCTA) eszköz kombinált felhasználása, ami segíthet az ACI hipoperfúzió talaján fellépő magas iszkémiás kockázatú betegek azonosításában. A két technika a jövőben kiegészítheti, vagy helyettesítheti egymást, amikor a technikai limitációk nem teszik lehetővé egyikük kivitelezését.

7 Összefoglalás

A tanulmányban bemutatott cerebrovaszkuláris reaktivitás értékelése új perspektívát kínál a szignifikáns ateroszklerotikus ACI stenotikus betegek iszkémiás kockázatának jellemzésére. A CCC teszt során a THR időtartamának és típusának elemzésével az agyi vazoreaktivitás komplex felmérését végeztük el. Vizsgálatunk az első, amely átfogóan elemzi az időváltozókat, a Willis-kör anatómiáját, valamint a vérnyomás és a szívfrekvencia változásait a CCC-teszt elemzése során szimptomás és aszimptomás ACI stenosisban szenvedő idős felnőtteknél.

A CCC-teszt utáni átmeneti hiperémiás választ magyarázó mechanizmusok összetettek, számos fiziológiai folyamatot foglalnak magukba beleértve a miogén autoregulációt, az autonóm idegrendszer aktiválását és az endotélium által közvetített vazomotoros válaszokat. Az öregedés és további kockázati tényezők, amelyek a szív- és érrendszeri károsodások felgyorsulását bizonyítottan eredményezik (pl. magas vérnyomás, diabetes mellitus, dohányzás, hiperlipidémia), befolyásolhatják a vaszkuláris simaizomsejtek, periciták és endothelsejtek működését, valamint a rezisztencia artériák, arteriolák és kapillárisok tónusának szabályozását az endotelsejtekből, asztrocitákból, neuronokból és perivaszkuláris mikrogliákból és immunocitákból felszabaduló mediátorok által. További vizsgálatokra van szükség annak meghatározására, hogy a szív- és érrendszeri kockázati tényezők által kiváltott egyidejű kardiovaszkuláris diszreguláció hogyan befolyásolja a THR különböző változóit és a Willis-kör által biztosított anasztomózis véráramlást az ACI szűkületes betegeknél.

A jelenlegi tanulmányunkban első alkalommal mutattunk ki korrelációt a cerebrovaszkuláris reaktivitás és a retinális érsűrűség között ACI stenotikus betegcsoportban transcranialis Doppler és optikai koherencia tomográfia angiográfias eredmények elemzése alapján, amely arra utal, hogy az ateroszklerotikus változások azonos vagy nagyon hasonló patomechanizmussal károsítják az agyi és a retinális vérkeringést, amelyek közül nyilvánvalóan a legjelentősebb tényező az ACI stenosis miatt kialakult krónikus hipoperfúzió. További nagy elemszámú, klinikai végpontokat is vizsgáló tanulmányok szükségesek eredményeink klinikumban való alkalmazhatóságának megítélésére.

8 Summary

The evaluation of cerebrovascular reactivity presented in this study offers a new perspective on characterizing the ischemic risk of patients with significant atherosclerotic extracranial carotid artery (ICA) stenosis. Performing the common carotid artery compression (CCC) test we conducted a comprehensive assessment of cerebrovascular reactivity by analysing the duration and the type of the transient hyperemic response. The mechanisms responsible for the transient hyperemic response are complex and involve various physiological processes, including myogenic autoregulation, activation of the autonomic nervous system, and endothelium-mediated vasomotor responses. Our study is the first that comprehensively analysed time variables, the anatomy of the circle of Willis, and simultaneous changes in blood pressure and heart rate during cerebrovascular reactivity testing in elderly adults with symptomatic and asymptomatic ICA stenosis.

Aging and additional risk factors that accelerate cardiovascular damage can influence the function of vascular smooth muscle cells, pericytes, and endothelial cells. Moreover, they can regulate the tone of resistance vessels, and capillaries through mediators released from endothelial cells, astrocytes, neurons, perivascular microglia, and immune cells. Further investigations are needed to determine how synergistic cardiovascular dysregulation induced by cardiovascular risk factors affects various variables of CCC test and the blood flow provided by the circle of Willis in patients with ICA stenosis.

In our current study, we identified a strong correlation between cerebrovascular reactivity and retinal vessel density in the ICA stenotic patient group for the first time with transcranial Doppler and optical coherence tomography angiography, suggesting that atherosclerotic changes may impair cerebral and retinal blood circulation through identical or highly similar pathomechanisms. Chronic hypoperfusion due to ICA stenosis is evidently the most significant factor. The translational and clinical significance of our findings lies the combined use of two diagnostic tools (transcranial Doppler and optical coherence tomography angiography), which may aid in identifying high-risk patients for ischemia based on ICA hypoperfusion. In the future, these two techniques may complement or replace each other when technical limitations prevent the implementation of one of them. Future studies with large sample sizes evaluating clinical endpoints are necessary to assess the clinical applicability of our findings.

Irodalomjegyzék

1. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke*. 2009;40(4):1105-13.
2. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(6):1294-7.
3. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke*. 2014;45(8):2366-71.
4. Collaborators GS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
5. Adams HB, BH. Kappelle, LJ. Biller, J. Love, BB. Gordon, DL. Marsh, EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
6. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in neurology*. 2018;38(2):208-11.
7. Reinhard M, Schwarzer G, Briel M, Altamura C, Palazzo P, King A, et al. Cerebrovascular reactivity predicts stroke in high-grade carotid artery disease. *Neurology*. 2014;83(16):1424-31.
8. Schmid S, Tsantilas P, Knappich C, Kallmayer M, Breitzkreuz T, Zimmermann A, et al. Age but not sex is associated with higher risk of in-hospital stroke or death after carotid artery stenting in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*. 2019;69(4):1090-101.e3.
9. Streifler JY, den Hartog AG, Pan S, Pan H, Bulbulia R, Thomas DJ, et al. Ten-year risk of stroke in patients with previous cerebral infarction and the impact of carotid surgery in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *Int J Stroke*. 2016;11(9):1020-7.
10. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy.

11. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012;111(2):245-59.
12. Chen Z, Qin H, Liu J, Wu B, Cheng Z, Jiang Y, et al. Characteristics of Wall Shear Stress and Pressure of Intracranial Atherosclerosis Analyzed by a Computational Fluid Dynamics Model: A Pilot Study. *Front Neurol*. 2019;10:1372.
13. Naylor AR, JB. de Borst, GJ. Debus, S. de Haro, J. Halliday, A. Hamilton, G. Kakisis, J. Kakkos, S. Lepidi, S. Markus, HS. McCabe, DJ. Roy, J. Sillesen, H. van den Berg, JC. Vermassen, F. Esvs Guidelines Committee None, P K, N C, RJ H, I K, JS L, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2018;55(1):3-81.
14. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015;46(5):328-38.
15. Vemuganti R, Dempsey RJ. Carotid atherosclerotic plaques from symptomatic stroke patients share the molecular fingerprints to develop in a neoplastic fashion: a microarray analysis study. *Neuroscience*. 2005;131(2):359-74.
16. Caparosa EM, Sedgewick AJ, Zenonos G, Zhao Y, Carlisle DL, Stefaneanu L, et al. Regional Molecular Signature of the Symptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque. *Neurosurgery*. 2019;85(2):E284-E93.
17. Saba L, Saam T, Jäger HR, Yuan C, Hatsukami TS, Saloner D, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):559-72.
18. Razuvaev A, Ekstrand J, Folkersen L, Agardh H, Markus D, Swedenborg J, et al. Correlations between clinical variables and gene-expression profiles in carotid plaque instability. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(6):722-30.
19. Ijäs P, Nuotio K, Saksi J, Soinne L, Saimanen E, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Microarray analysis reveals overexpression of CD163 and HO-1 in symptomatic carotid plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):154-60.

20. Heo SH, Lee EH, Park HH, Kim BJ, Youn HC, Kim YS, et al. Differences between the Molecular Mechanisms Underlying Ruptured and Non-Ruptured Carotid Plaques, and the Significance of ABCA1. *J Stroke*. 2018;20(1):80-91.
21. Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, Hotta D, Nomura R, Nakagaki Y, et al. Stabilization of symptomatic carotid atherosclerotic plaques by statins: a clinico-pathological analysis. *Heart Vessels*. 2018;33(11):1311-24.
22. Zheng H, Gasbarrino K, Veinot JP, Lai C, Daskalopoulou SS. New Quantitative Digital Image Analysis Method of Histological Features of Carotid Atherosclerotic Plaques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(5):654-63.
23. Reinhard M, Hetzel A, Lauk M, Lücking CH. Dynamic cerebral autoregulation testing as a diagnostic tool in patients with carotid artery stenosis. *Neurol Res*. 2001;23(1):55-63.
24. White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke*. 1997;28(7):1340-4.
25. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849-67.
26. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(10):1028-41.
27. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):931-41.
28. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1-H20.
29. King A, Serena J, Bornstein NM, Markus HS, Investigators A. Does impaired cerebrovascular reactivity predict stroke risk in asymptomatic carotid stenosis? A prospective substudy of the asymptomatic carotid emboli study. *Stroke*. 2011;42(6):1550-5.
30. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, Delgado D, Anumula N, Shao H, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2884-91.

31. Buratti L, Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Altamura C, Avitabile E, et al. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 2014;45(7):2072-7.
32. Balucani C, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2012;79(17):1788-95.
33. Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, Vernieri F, Luzzi S, Bartolini M, et al. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology*. 2013;80(23):2145-50.
34. Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Vernieri F, Cerqua R, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(4):719-26.
35. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279-84.
36. Malhotra K, Safouris A, Goyal N, Arthur A, Liebeskind DS, Katsanos AH, et al. Association of statin pretreatment with collateral circulation and final infarct volume in acute ischemic stroke patients: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019;282:75-9.
37. Fukuda KA, Liebeskind DS. Evaluation of Collateral Circulation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiol Clin North Am*. 2023;61(3):435-43.
38. Jones JD, Castanho P, Bazira P, Sanders K. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. *Clin Anat*. 2021;34(7):978-90.
39. Orosz L, Gyöngyösi Z, Susán Z, Siró P, Hoksbergen AW, Csiba L, et al. Assessment of malformations, variations and diameters of vessels forming the circle of Willis - An autopsy study in a non-cerebrovascular cohort. *Transl Neurosci*. 2022;13(1):398-406.
40. Feng L, Zhai FF, Li ML, Zhou LX, Ni J, Yao M, et al. Association between Anatomical Variations of the Circle of Willis and Covert Vascular Brain Injury in the General Population. *Cerebrovasc Dis*. 2022:1-7.
41. De Silva KR, Silva R, Amaratunga D, Gunasekera WS, Jayasekera RW. Types of the cerebral arterial circle (circle of Willis) in a Sri Lankan population. *BMC Neurol*. 2011;11:5.

42. Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? - Results of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurol.* 2006;6:22.
43. Hashemi SM, Mahmoodi R, Amirjamshidi A. Variations in the Anatomy of the Willis' circle: A 3-year cross-sectional study from Iran (2006-2009). Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? Result of an anatomical study and review of literature. *Surg Neurol Int.* 2013;4:65.
44. Dumitrescu AM, Eva L, Haba D, Cucu AI, Dumitrescu GF, Burduloi VM, et al. Anatomical study of circle of Willis on fresh autopsied brains. A study of a Romanian population. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(2):395-406.
45. Banga PV, Varga A, Csobay-Novák C, Kolossváry M, Szántó E, Oderich GS, et al. Incomplete circle of Willis is associated with a higher incidence of neurologic events during carotid eversion endarterectomy without shunting. *J Vasc Surg.* 2018;68(6):1764-71.
46. Varga A, Di Leo G, Banga PV, Csobay-Novák C, Kolossváry M, Maurovich-Horvat P, et al. Multidetector CT angiography of the Circle of Willis: association of its variants with carotid artery disease and brain ischemia. *Eur Radiol.* 2019;29(1):46-56.
47. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol.* 2015;33(2):140-6.
48. Wright WS, Eshaq RS, Lee M, Kaur G, Harris NR. Retinal Physiology and Circulation: Effect of Diabetes. *Compr Physiol.* 2020;10(3):933-74.
49. Kaplan HJ. Anatomy and function of the eye. *Chem Immunol Allergy.* 2007;92:4-10.
50. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(5):377-406.
51. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom.* 2005;88(5):269-81.
52. Yu DY, Cringle SJ, Yu PK, Balaratnasingam C, Mehnert A, Sarunic MV, et al. Retinal capillary perfusion: Spatial and temporal heterogeneity. *Prog Retin Eye Res.* 2019;70:23-54.

53. Stefánsson E, Wagner HG, Seida M. Retinal blood flow and its autoregulation measured by intraocular hydrogen clearance. *Exp Eye Res.* 1988;47(5):669-78.
54. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Koller A. Retinal microvascular network alterations: potential biomarkers of cerebrovascular and neural diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(2):H201-H12.
55. Tao W, Kwapong WR, Xie J, Wang Z, Guo X, Liu J, et al. Retinal microvasculature and imaging markers of brain frailty in normal aging adults. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:945964.
56. Bettermann K, Slocomb JE, Shivkumar V, Lott ME. Retinal vasoreactivity as a marker for chronic ischemic white matter disease? *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):206-10.
57. Istvan L, Czako C, Elo A, Mihaly Z, Sotonyi P, Varga A, et al. Imaging retinal microvascular manifestations of carotid artery disease in older adults: from diagnosis of ocular complications to understanding microvascular contributions to cognitive impairment. *Geroscience.* 2021;43(4):1703-23.
58. Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, Sinclair SH, Petrig BL. Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1447-52.
59. Albert SG, Gomez CR, Russell S, Chaitman BR, Bernbaum M, Kong BA. Cerebral and ophthalmic artery hemodynamic responses in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(2):476-82.
60. Kiel JW. Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit. *Exp Eye Res.* 1999;69(4):413-29.
61. Kiel JW, Lovell MO. Adrenergic modulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(4):673-9.
62. Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(17):7797-801.
63. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res.* 2000;32(6):249-56.
64. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev.* 1975;55(3):383-417.

65. DOLLERY CT, HILL DW, MAILER CM, RAMALHO PS. HIGH OXYGEN PRESSURE AND THE RETINAL BLOOD-VESSELS. *Lancet*. 1964;2(7354):291-2.
66. Kiryu J, Asrani S, Shahidi M, Mori M, Zeimer R. Local response of the primate retinal microcirculation to increased metabolic demand induced by flicker. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(7):1240-6.
67. István L, Czako C, Benyó F, Élő Á, Mihály Z, Sótonyi P, et al. The effect of systemic factors on retinal blood flow in patients with carotid stenosis: an optical coherence tomography angiography study. *Geroscience*. 2022;44(1):389-401.
68. Giller CA. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991;108(1-2):7-14.
69. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012;32(4):411-20.
70. Sejdić E, Kalika D, Czarnek N. An analysis of resting-state functional transcranial Doppler recordings from middle cerebral arteries. *PLoS One*. 2013;8(2):e55405.
71. Willie CK, Colino FL, Bailey DM, Tzeng YC, Binsted G, Jones LW, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasound for the integrative assessment of cerebrovascular function. *J Neurosci Methods*. 2011;196(2):221-37.
72. Aaslid R. Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:47-57.
73. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57(6):769-74.
74. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):373-86.
75. Newell DW, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1992;4(2):122-43.
76. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*. 1994;25(4):793-7.
77. Liu P, De Vis JB, Lu H. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO₂ challenge: A technical review. *Neuroimage*. 2019;187:104-15.

78. Liu P, Liu G, Pinho MC, Lin Z, Thomas BP, Rundle M, et al. Cerebrovascular Reactivity Mapping Using Resting-State BOLD Functional MRI in Healthy Adults and Patients with Moyamoya Disease. *Radiology*. 2021;299(2):419-25.
79. Lu H, Liu P, Yezhuvath U, Cheng Y, Marshall O, Ge Y. MRI mapping of cerebrovascular reactivity via gas inhalation challenges. *J Vis Exp*. 2014(94).
80. Zeiler FA, Donnelly J, Calviello L, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M. Pressure Autoregulation Measurement Techniques in Adult Traumatic Brain Injury, Part I: A Scoping Review of Intermittent/Semi-Intermittent Methods. *J Neurotrauma*. 2017;34(23):3207-23.
81. Takata K, Kimura H, Ishida S, Isozaki M, Higashino Y, Kikuta KI, et al. Assessment of Arterial Transit Time and Cerebrovascular Reactivity in Moyamoya Disease by Simultaneous PET/MRI. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4).
82. Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Clinical evaluation of near-infrared spectroscopy for testing cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery disease. *Stroke*. 1997;28(2):331-8.
83. Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick P. Assessment of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery disease using near-infrared spectroscopy. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:263-5.
84. Lindegaard KF, Bakke SJ, Aaslid R, Nornes H. Doppler diagnosis of intracranial artery occlusive disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(5):510-8.
85. Mackinnon AD, Aaslid R, Markus HS. Long-term ambulatory monitoring for cerebral emboli using transcranial Doppler ultrasound. *Stroke*. 2004;35(1):73-8.
86. Fierstra J, Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Mandell DM, Poublanc J, Crawley AP, et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol*. 2013;591(23):5809-21.
87. Sorteberg A, Sorteberg W, Bakke SJ, Lindegaard KF, Boysen M, Nornes H. Varying impact of common carotid artery digital compression and internal carotid artery balloon test occlusion on cerebral hemodynamics. *Head Neck*. 1998;20(8):687-94.
88. Smielewski P, Czosnyka M, Iyer V, Piechnik S, Whitehouse H, Pickard J. Computerised transient hyperaemic response test--a method for the assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(5):599-611.

89. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, McEroy H, Rutkowska H, Pickard JD. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke*. 1996;27(12):2197-203.
90. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Pickard JD. Evaluation of the transient hyperemic response test in head-injured patients. *J Neurosurg*. 1997;86(5):773-8.
91. Girling KJ, Cavill G, Mahajan RP. The effects of nitrous oxide and oxygen on transient hyperemic response in human volunteers. *Anesth Analg*. 1999;89(1):175-80.
92. Cavill G, Simpson EJ, Mahajan RP. Factors affecting assessment of cerebral autoregulation using the transient hyperaemic response test. *Br J Anaesth*. 1998;81(3):317-21.
93. Mahajan RP, Cavill G, Simpson EJ. Reliability of the transient hyperemic response test in detecting changes in cerebral autoregulation induced by the graded variations in end-tidal carbon dioxide. *Anesth Analg*. 1998;87(4):843-9.
94. Springo Z, Toth P, Tarantini S, Ashpole NM, Tucsek Z, Sonntag WE, et al. Aging impairs myogenic adaptation to pulsatile pressure in mouse cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(4):527-30.
95. Koller A, Toth P. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow. *J Vasc Res*. 2012;49(5):375-89.
96. Toth P, Rozsa B, Springo Z, Doczi T, Koller A. Isolated human and rat cerebral arteries constrict to increases in flow: role of 20-HETE and TP receptors. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(10):2096-105.
97. Hoksbergen AW, Legemate DA, Csiba L, Csáti G, Síró P, Fülesdi B. Absent collateral function of the circle of Willis as risk factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):191-8.
98. Mahony PJ, Panerai RB, Deverson ST, Hayes PD, Evans DH. Assessment of the thigh cuff technique for measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke*. 2000;31(2):476-80.
99. Rosenkranz K, Hierholzer J, Langer R, Hepp W, Palenker J, Felix R. Acetazolamide stimulation test in patients with unilateral internal carotid artery obstructions using transcranial Doppler and 99mTc-HM-PAO-Spect. *Neurol Res*. 1992;14(2 Suppl):135-8.

100. Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1995;26(1):96-100.
101. Debreczeni R, Amrein I, Kamondi A, Szirmai I. Hypocapnia induced by involuntary hyperventilation during mental arithmetic reduces cerebral blood flow velocity. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217(2):147-54.
102. Norcliffe-Kaufmann L, Galindo-Mendez B, Garcia-Guarniz AL, Villarreal-Vitorica E, Novak V. Transcranial Doppler in autonomic testing: standards and clinical applications. *Clin Auton Res*. 2018;28(2):187-202.
103. Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, Eikelboom BC. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19(3):226-32.
104. Calviello LA, Zeiler FA, Donnelly J, Uryga A, de Riva N, Smielewski P, et al. Estimation of pulsatile cerebral arterial blood volume based on transcranial doppler signals. *Med Eng Phys*. 2019;74:23-32.
105. Trofimov AO, Kalent'ev GV, Agarkova DI. [Cerebrovascular resistance in patients with severe combined traumatic brain injury]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2015;79(5):28-33.
106. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2161-2.
107. Donati S, Maresca AM, Cattaneo J, Grossi A, Mazzola M, Caprani SM, et al. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: A role in identifying subclinical microvascular damage? *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(1):158-65.
108. Li X, Zhu S, Zhou S, Zhang Y, Ding Y, Zheng B, et al. Optical Coherence Tomography Angiography as a Noninvasive Assessment of Cerebral Microcirculatory Disorders Caused by Carotid Artery Stenosis. *Dis Markers*. 2021;2021:2662031.
109. Lee JY, Kim JP, Jang H, Kim J, Kang SH, Kim JS, et al. Optical coherence tomography angiography as a potential screening tool for cerebral small vessel diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):73.
110. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100.

111. İncekalan TK, Taktakoğlu D, Şimdivar GHN, Öztürk İ. Optical coherence tomography angiography findings in carotid artery stenosis. *Int Ophthalmol.* 2022;42(8):2501-9.
112. Enders C, Lang GE, Dreyhaupt J, Loidl M, Lang GK, Werner JU. Quantity and quality of image artifacts in optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210505.
113. Lee MW, Kim KM, Lim HB, Jo YJ, Kim JY. Repeatability of vessel density measurements using optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Br J Ophthalmol.* 2018.
114. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50.
115. Wang H, Wang YL, Li HY. Subfoveal choroidal thickness and volume in severe internal carotid artery stenosis patients. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(12):1870-6.
116. Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, et al. Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(10):1092-8.
117. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1):e1-e15.
118. Moir ME, Klassen SA, Al-Khazraji BK, Woehrle E, Smith SO, Matuszewski BJ, et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation in trained breath-hold divers. *J Appl Physiol (1985).* 2019;126(6):1694-700.
119. Hulley SB CS, Browner WS, Grady D, Newman TB. *Designing clinical research: an epidemiologic approach.* 4th ed. ed. Gaertner R, editor. Philadelphia, PA 19103 USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer; 2013. 79 p.
120. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke.* 1996;27(11):1970-3.

121. Prokin AL, Slankamenac P, Kovačević P, Kaloci SR, Živanović Ž. Cerebral Vasomotor Reactivity and Apnea Test in Symptomatic and Asymptomatic High-Grade Carotid Stenosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(9-10):520-4.
122. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke.* 1992;23(5):668-73.
123. Naraynsingh V, Harnarayan P, Maharaj R, Dan D, Hariharan S. Preoperative digital carotid compression as a predictor of the need for shunting during carotid endarterectomy. *Open Cardiovasc Med J.* 2013;7:110-2.
124. Iliescu R, Tudorancea I, Lohmeier TE. Baroreflex activation: from mechanisms to therapy for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):453.
125. Chang YT, Chang WN, Tsai NW, Huang CC, Wang HC, Kung CT, et al. Link between cerebral blood flow and autonomic function in survivors of internal carotid artery occlusion. *J Neurol Sci.* 2015;353(1-2):143-8.
126. Michas F, Manios E, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Toumanidis S, Panerai RB, et al. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2012;17(4):155-9.
127. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension.* 2012;59(1):98-104.
128. Xiong L, Leung HW, Chen XY, Han JH, Leung WH, Soo OY, et al. Autonomic dysfunction in ischemic stroke with carotid stenosis. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(2):122-8.
129. Mense L, Reimann M, Rüdiger H, Gahn G, Reichmann H, Hentschel H, et al. Autonomic function and cerebral autoregulation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circ J.* 2010;74(10):2139-45.
130. Toth P, Tucsek Z, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Tarantini S, et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(11):1732-42.
131. Owens CD, Mukli P, Csipo T, Lipecz A, Silva-Palacios F, Dasari TW, et al. Microvascular dysfunction and neurovascular uncoupling are exacerbated in peripheral

artery disease, increasing the risk of cognitive decline in older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022.

132. Istvan L, Czako C, Elo A, Mihaly Z, Sotonyi P, Varga A, et al. Imaging retinal microvascular manifestations of carotid artery disease in older adults: from diagnosis of ocular complications to understanding microvascular contributions to cognitive impairment. *Geroscience*. 2021.

133. Gardner AW, Montgomery PS, Wang M, Shen B, Casanegra AI, Silva-Palacios F, et al. Cognitive decrement in older adults with symptomatic peripheral artery disease. *Geroscience*. 2021.

134. Toth P, Csiszar A, Tucsek Z, Sosnowska D, Gautam T, Koller A, et al. Role of 20-HETE, TRPC channels, and BKCa in dysregulation of pressure-induced Ca²⁺ signaling and myogenic constriction of cerebral arteries in aged hypertensive mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(12):H1698-708.

135. Toth P, Tucsek Z, Tarantini S, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, et al. IGF-1 deficiency impairs cerebral myogenic autoregulation in hypertensive mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(12):1887-97.

136. Göksu E, Koç P, Küçükseymen E, Ünal A, Genç F, Gencer ES, et al. The association of the circle of Willis anomaly and risk of stroke in patients with carotid artery disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(7):429-32.

137. Manojlovic V, Popovic V, Nikoloc D, Milosevic D, Pasternak J, Budakov N. COMPLETENESS OF CIRCLE OF WILLIS IN ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC EXTRACRANIAL CAROTID DISEASE. *Med Pregl*. 2016;69(11-12):351-5.

138. Park BJ, Kim KM, Lee WJ, Chun IK, Kim I, Lee SJ, et al. Clinical Significance of the Circle of Willis in Patients with Symptomatic Internal Carotid Artery Occlusion. *World Neurosurg*. 2018;115:e585-e91.

139. ALPERS BJ, BERRY RG. Circle of Willis in cerebral vascular disorders. The anatomical structure. *Arch Neurol*. 1963;8:398-402.

140. Battacharji SK, Hutchinson EC, McCall AJ. The Circle of Willis--the incidence of developmental abnormalities in normal and infarcted brains. *Brain*. 1967;90(4):747-58.

141. Chuang YM, Liu CY, Pan PJ, Lin CP. Posterior communicating artery hypoplasia as a risk factor for acute ischemic stroke in the absence of carotid artery occlusion. *J Clin Neurosci.* 2008;15(12):1376-81.
142. Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Johnstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, et al. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med.* 1994;330(22):1565-70.
143. Saqqur M, Khan K, Derksen C, Alexandrov A, Shuaib A. Transcranial Doppler and Transcranial Color Duplex in Defining Collateral Cerebral Blood Flow. *J Neuroimaging.* 2018;28(5):455-76.
144. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:629378.
145. Sharma VK, Wong KS, Alexandrov AV. Transcranial Doppler. *Front Neurol Neurosci.* 2016;40:124-40.
146. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas.* 1998;19(3):305-38.
147. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery.* 1993;32(5):737-41; discussion 41-2.
148. Marshall RS, Asllani I, Pavol MA, Cheung YK, Lazar RM. Altered cerebral hemodynamics and cortical thinning in asymptomatic carotid artery stenosis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189727.
149. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487-559.
150. Panerai RB, Hudson V, Fan L, Mahony P, Yeoman PM, Hope T, et al. Assessment of dynamic cerebral autoregulation based on spontaneous fluctuations in arterial blood pressure and intracranial pressure. *Physiol Meas.* 2002;23(1):59-72.
151. Yu DY, Mehnert A, Balaratnasingam C, Yu PK, Hein M, An D, et al. An assessment of microvascular hemodynamics in human macula. *Sci Rep.* 2023;13(1):7550.
152. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):595-624.

153. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(5):563-93.
154. Linder J. Cerebral and ocular blood flow during alpha 2-blockade: evidence for a modulated sympathetic response. *Acta Physiol Scand.* 1981;113(4):511-7.
155. Zhang X, Xiao H, Liu C, Liu S, Zhao L, Wang R, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Reveals Distinct Retinal Structural and Microvascular Abnormalities in Cerebrovascular Disease. *Front Neurosci.* 2020;14:588515.
156. Bettermann K, Slocomb J, Shivkumar V, Quillen D, Gardner TW, Lott ME. Impaired Retinal Vasoreactivity: An Early Marker of Stroke Risk in Diabetes. *J Neuroimaging.* 2017;27(1):78-84.
157. Rhee EJ, Chung PW, Wong TY, Song SJ. Relationship of retinal vascular caliber variation with intracranial arterial stenosis. *Microvasc Res.* 2016;108:64-8.
158. Liu J, Wan J, Kwapong WR, Tao W, Ye C, Liu M, et al. Retinal microvasculature and cerebral hemodynamics in patients with internal carotid artery stenosis. *BMC Neurol.* 2022;22(1):386.
159. Wang D, Li Y, Zhou Y, Jin C, Zhao Q, Wang A, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and retinal nerve fiber layer thickness. A community-based, observational study. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177277.
160. Cardia G, Porfido D, Guerriero S, Loizzi D, Giancipoli G. Retinal circulation after carotid artery revascularization. *Angiology.* 2011;62(5):372-5.
161. Ala-Kauhaluoma M, Koskinen SM, Silvennoinen H, Vikatmaa P, Nuotio K, Ijäs P, et al. Subfoveal choroidal thickness in ipsi- and contralateral eyes of patients with carotid stenosis before and after carotid endarterectomy: a prospective study. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(5):545-52.
162. Krytkowska E, Masiuk M, Kawa MP, Grabowicz A, Rynio P, Kazimierzak A, et al. Impact of Carotid Endarterectomy on Choroidal Thickness and Volume in Enhanced Depth Optical Coherence Tomography Imaging. *J Ophthalmol.* 2020;2020:8326207.
163. Lareyre F, Nguyen E, Raffort J, Carboni J, Doyen J, Hassen-Khodja R, et al. Changes in Ocular Subfoveal Choroidal Thickness After Carotid Endarterectomy Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *Angiology.* 2018;69(7):574-81.

164. Havelius U, Bergqvist D, Falke P, Hindfelt B, Krakau T. I. Impaired dark adaptation in symptomatic carotid artery disease. *Neurology*. 1997;49(5):1353-9.
165. Mawn LA, Hedges TR, Rand W, Heggerick PA. Orbital color Doppler imaging in carotid occlusive disease. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(4):492-6.
166. Lahme L, Marchiori E, Panuccio G, Nelis P, Schubert F, Mihailovic N, et al. Changes in retinal flow density measured by optical coherence tomography angiography in patients with carotid artery stenosis after carotid endarterectomy. *Sci Rep*. 2018;8(1):17161.
167. Machalińska A, Kawa MP, Babiak K, Sobuś A, Grabowicz A, Lejkowska R, et al. Retinal vessel dynamic functionality in the eyes of asymptomatic patients with significant internal carotid artery stenosis. *Int Angiol*. 2019;38(3):230-8.
168. L. W, S. S, N. LC, R. G. Insight into the Brain: Application of the Retinal Microvasculature as a Biomarker for Cerebrovascular Diseases through Optical Coherence Tomography Angiography. *Curr Ophthalmol Rep*.12(2024):1-11.
169. Chiara C, Gilda C, Daniela M, Antonio C, Miriana M, Marcello M, et al. A two-year longitudinal study of retinal vascular impairment in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:993621.
170. Marquié M, Valero S, Martínez J, Alarcón-Martín E, García-Sánchez A, de Rojas I, et al. Differences in macular vessel density in the superficial plexus across cognitive impairment: the NORFACE cohort. *Sci Rep*. 2022;12(1):16938.
171. Lin CW, Yang ZW, Chen CH, Cheng YW, Tang SC, Jeng JS. Reduced macular vessel density and inner retinal thickness correlate with the severity of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *PLoS One*. 2022;17(5):e0268572.
172. Khan HM, Lo J, Sarunic MV, Gooderham PA, Yip S, Sheldon CA, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography in Patients with Moyamoya Vasculopathy: A Pilot Study. *Neuroophthalmology*. 2021;45(6):386-90.
173. Al-Jehani H, Angle M, Marcoux J, Teitelbaum J. Early abnormal transient hyperemic response test can predict delayed ischemic neurologic deficit in subarachnoid hemorrhage. *Crit Ultrasound J*. 2018;10(1):1.

9 Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Magyar-Stang R, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Csipo T, Ungvari Z, Sótonyi 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;45(6):3333-57.

Magyar-Stang R, István L, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótonyi P, Horváth T, Koller A, 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;18(9):e0291521.

Egyéb publikációk

Magyar-Stang R, Palotai ML, Tamás G, Kárpáti J, Barsi P, Bereczki D, Gunda B.B. Bilateral simultaneous thalamic hematomas - Unusual presentation of intracerebral hemorrhage: A case report. *Heliyon*. 2023;9(10):e20622.

Mihály Z, István L, Czakó C, Benyó F, Borzsák S, Varga A, **Magyar-Stang R**, Banga PV, Élő Á, Debreczeni R, Kovács I, Sótonyi P. The Effect of Circle of Willis Morphology on Retinal Blood Flow in Patients with Carotid Stenosis Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med*. 2023;12(16).

Gyongyosi B, **Magyar-Stang R**, Takacs T, Szekely E, Illes Z, Nilsson C, Gyorke T, Barsi P, Juhasz D, Banky B, Bereczki D, Honnorat J, Gunda B. Paraneoplastic Kelch-like protein 11 antibody-associated cerebellar and limbic encephalitis caused by metastatic "burned-out" seminoma - A scar(r)y phenomenon. *J Neuroimmunol*. 2023;378:578073.

Takács TT, Berki Á, Böjti PP, **Stang R**, Fritz-Reunes PA, Schnekenberg L, Siepmann T, Pintér A, Szatmári S, Bereczki D, Gunda B. The impact of SARS-CoV-2 infection on the outcome of acute ischemic stroke-A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282045.

Gunda B, Neuhaus A, Sipos I, **Stang R**, Böjti PP, Takács T, Bereczki D, Kis B, Szikora I, Harston G. Improved Stroke Care in a Primary Stroke Centre Using AI-Decision Support. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2022;12(1):28-32.

Gunda B, Sipos I, **Stang R**, Böjti P, Dobronyi L, Takács T, Berényi T, Futácsi B, Barsi P, Rudas G, Kis B, Szikora I, Bereczki D. Comparing extended versus standard time window for thrombectomy: caseload, patient characteristics, treatment rates and outcomes-a prospective single-centre study. *Neuroradiology*. 2021;63(4):603-7.

Böjti PP, Szilágyi G, Dobi B, **Stang R**, Szikora I, Kis B, Kornafeld Á, Óváry C, Eröss L, Banczerowski P, Kuczyński W, Bereczki D. Impact of COVID-19 on ischemic stroke care in Hungary. *Geroscience*. 2021;43(5):2231-48.

Böjti PP, **Stang R**, Gunda B, Sipos I, Bereczki D. [Effects of COVID-19 pandemic on acute ischemic stroke care. A single-centre retrospective analysis of medical collateral damage]. *Orv Hetil*. 2020;161(34):1395-9.

Bereczki D, **Stang R**, Böjti P, Kovács T. [Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus]. *Ideggyogy Sz*. 2020;73(05-06):171-5.

10 Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Debreczeni Róbertnek, aki lehetőséget biztosított az agyi keringés ultrahang vizsgálatainak elsajátításához. Kiemelt hálával tartozom a közös munkánkba vetett kitartásáért és türelméért, kutatói szemléletem megalapozásáért.

Bereczki Professor úrnak köszönöm a kutató munkám során biztosított töretlen támogatást és ösztönzést, a mindenkor alapos szerkesztői segítségét, kutatói példamutatását.

Köszönetet mondok TCD munkacsoportunk minden tagjának, Pál Hangának, Csányi Borbálának, Gaál Annának, Bibisami Daraste-nek, akikkel együttműködésben a csapatszellemben való munka örömét tapasztalhattam meg.

Kiemelt köszönet illeti Dr. Horváth Tamást metodikai, adatvizualizációs tanításaiért és áldozatos munkájáért.

Koller Ákos Professor úrnak köszönöm tapasztalt szerkesztői segítségét, tanácsait és kiváló kutatói észrevételeit.

Hálával tartozom a Carotis munkacsoportunk tagjainak: Sótonyi Péter Professor úrnak, Mihály Zsuzsannának, Czinege Zsófiának, Osztrogonác Péternek. Kovács Illés, István Lilla szemész kollégáknak és a Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet munkatársainak, Ungvári professzor úrnak és Csipő Tamás statisztikusnak tartozom szintén hálával.

A Doppler Laboratórium asszisztensének, Vasné Terezi Mariannak köszönöm anyai gondoskodását, amivel a méréseink lebonyolítását segítette.

A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika minden munkatársának köszönöm támogató hozzáállását. Dr. Böjti Péter Pálnak házi bírálói munkáját köszönöm, amellyel hozzájárult a doktori disszertáció színvonalának emeléséhez.

Minden betegnek hálával tartozom a kutató munka létrejöttében nyújtott részvételükért.

Leginkább családomnak mondok köszönetet, férjemnek és kisfiamnak, szüleimnek és testvéreimnek, akik ösztönöztek orvosi és kutatómunkám során.